

Uso complementario de las pruebas moleculares y pruebas de detección de anticuerpos para el diagnóstico de COVID-19



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto
Nacional de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

REVISIÓN RÁPIDA

Uso complementario de las pruebas moleculares y pruebas de detección de anticuerpos para mejorar el diagnóstico de COVID-19

Ciudad de Lima / Perú / abril de 2020

*Utilidad de las pruebas moleculares y pruebas de detección de anticuerpos para el diagnóstico
de COVID-19*
Serie Revisiones rápidas N° 04-2020

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Del Rosario Solari Zerpa
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Dirección Ejecutiva de Enfermedades No Transmisibles
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2113

Este informe forma parte de una serie de revisiones rápidas desarrolladas con la finalidad de identificar la mejor evidencia disponible para la toma de decisiones, respecto a la infección por coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) en nuestro país.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población.

Utilidad de las pruebas moleculares y pruebas de detección de anticuerpos para el diagnóstico de COVID-19
Serie Revisiones rápidas N° 04-2020

Autores

Adolfo Aramburu¹

Revisores

Patricia Caballero¹

Nora Reyes¹

¹ Unidad de Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Dirección General, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Complementariedad de pruebas moleculares y de detección de anticuerpos para mejorar el diagnóstico de COVID-19. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Abril de 2020. Serie Revisiones Rápidas N° XX-2020.

TABLA DE CONTENIDO

I.	INTRODUCCIÓN	10
II.	OBJETIVO.....	13
III.	MÉTODO.....	13
3.1	PREGUNTA PICO DE INVESTIGACIÓN	13
3.2	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	14
3.3	SELECCIÓN DE EVIDENCIA Y EXTRACCIÓN DE DATOS.....	14
IV.	RESULTADOS.....	14
V.	CONCLUSIONES	17
VI.	CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	17
VII.	DECLARACIÓN DE INTERÉS	17
VIII.	FINANCIAMIENTO	17
IX.	REFERENCIAS	18
	ANEXO 1. Estrategia de búsqueda.....	21
	ANEXO 2. Flujograma de selección de estudios	22
	ANEXO 3. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo.....	26
	ANEXO 4. Resumen de los hallazgos	¡Error! Marcador no definido.

MENSAJES CLAVE

- El COVID-19 es una infección producida por una cepa de coronavirus denominada SARS-CoV-2. En la actualidad, es una pandemia que afecta a más de 209 países a nivel mundial. En el Perú, se han reportado hasta el 07 de abril de 2020, 2 954 casos y un total de 107 fallecidos.
- El método estándar para el diagnóstico de COVID-19 es la prueba basada en la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Sin embargo, esta prueba presenta algunas limitaciones como el alto costo, la necesidad de procesamiento por personal especializado, en un laboratorio con medidas de bioseguridad, la posibilidad inicial de falsos negativos y la tendencia a negativizarse conforme transcurre la enfermedad.
- Asimismo, existen pruebas basadas en la detección de anticuerpos, principalmente inmunoglobulinas (Ig) M y G que podrían usarse en la comunidad, no requieren personal altamente calificado ni condiciones estrictas de operación como en caso de las pruebas de RT-PCR. Sin embargo, pueden pasar algunos días desde el inicio de la infección hasta que se produzcan anticuerpos detectables por la prueba.
- La utilización complementaria de ambas pruebas podría mejorar la identificación de personas con COVID-19, principalmente las asintomáticas o con enfermedad leve, contribuyendo a disminuir su propagación.
- La presente revisión tuvo como objetivo describir la evidencia científica disponible sobre la utilidad del uso complementario de pruebas moleculares y de detección de anticuerpos para mejorar el diagnóstico de sospechosos de COVID-19.
- Se identificaron 06 estudios que cumplieron con los objetivos de la revisión.
- Se observó una mayor positividad de las pruebas de RT-PCR durante los primeros días del inicio de síntomas, en comparación con las pruebas de detección de anticuerpos. Conforme transcurre la enfermedad, la tendencia se revierte, mostrando las pruebas de detección de anticuerpos IgG/IgM una mayor sensibilidad en comparación con las pruebas de RT-PCR.
- La reducción de la positividad en las pruebas de RT-PCR conforme transcurre la enfermedad, es más acentuada en muestras de hisopado faríngeo, en comparación con muestras de esputo.
- La aplicación de una regla basada en realizar una prueba de detección de anticuerpos a todos los casos negativos según RT-PCR, incrementa la sensibilidad desde un 51,9% hasta un 98,6%, reduciendo el porcentaje de falsos negativos.
- Los hallazgos de la presente revisión apoyan el uso complementario de pruebas de RT-PCR y de detección de anticuerpos para el diagnóstico de pacientes con COVID-19.

RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES.

El COVID-19 es una infección producida por una cepa de coronavirus denominada SARS-CoV-2. En la actualidad, esta infección es una pandemia que afecta a más de 209 países y territorios a nivel mundial. En el Perú, se han reportado hasta el 07 de abril de 2020, 2 954 casos y un total de 107 fallecidos. El diagnóstico rápido de la infección juega un papel importante en el manejo de la enfermedad y de los brotes, permitiendo implementar medidas de vigilancia, prevención y control. Una dificultad para el diagnóstico oportuno es la gran proporción de portadores asintomáticos del virus, quienes representan un contribuyente importante en la propagación de la enfermedad. El método estándar para el diagnóstico de COVID-19 es la prueba molecular basada en la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Sin embargo, esta prueba presenta algunas limitaciones como el alto costo, la necesidad de procesamiento por personal especializado, en un laboratorio con medidas de bioseguridad, la posibilidad inicial de falsos negativos y la tendencia a negativizarse conforme transcurre la enfermedad. Asimismo, existen pruebas basadas en la detección de anticuerpos, principalmente inmunoglobulinas (Ig) M y G. Estas pruebas podrían usarse en la comunidad, no requieren personal altamente calificado ni condiciones estrictas de operación como en caso de las pruebas de RT-PCR. Sin embargo, pueden pasar algunos días desde el inicio de la infección hasta que se produzcan anticuerpos detectables. La utilización complementaria de ambas pruebas podría mejorar la identificación correcta de pacientes con COVID-19, incluyendo a los pacientes asintomáticos o con enfermedad leve, contribuyendo a disminuir su propagación.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la utilidad del uso complementario de pruebas moleculares y de detección de anticuerpos para mejorar el diagnóstico de sospechosos de COVID-19.

MÉTODO

Búsqueda sistemática de estudios en idioma español o inglés publicados entre el 01 de diciembre de 2019 y el 04 de abril de 2020 en Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MedRxiv, Chinese Clinical Trial Registry (CCTR), y LILACS, complementada con una búsqueda de literatura gris en Google Scholar.

RESULTADOS

Se incluyeron 06 estudios que respondieron a la pregunta PICO de interés.

Principales hallazgos

- Tres estudios evaluaron la variación de sensibilidad de diferentes pruebas para el diagnóstico de COVID-19 según los días transcurridos desde el inicio de síntomas. Estos estudios coinciden en observar mayor sensibilidad de las pruebas de RT-PCR durante los primeros siete días del inicio de síntomas (rango: 66,7% a 100%), en comparación con las pruebas de detección de anticuerpos totales (rango: 38,3% a 64,1%), IgG (rango: 19,1% a 53,8%) o IgM (rango: 23,0% a 33,3%).
- En el intervalo mayor de tiempo de medición de los estudios considerando el inicio de síntomas (más de 15 días), se observó una reversión de la tendencia, con una mayor sensibilidad de la prueba de anticuerpos totales (100% en dos estudios), IgM (rango: 52,2% a 96,7%) e IgG (rango: 79,8% a 93,3%), en comparación con las pruebas de RT-PCR (rango: 13% a 70,7%).
- Un estudio comparó la disminución de sensibilidad de la prueba de RT-PCR según el tipo de muestra, observando que en las muestras obtenidas de hisopado nasofaríngeo la disminución de sensibilidad fue más acentuada (desde 69,2% a los 7 días, hasta 13% a más de 15 días), en comparación a las muestras de esputo (desde 92,3% a los 7 días, hasta 60,8% a más de 15 días).
- Un estudio observó que la aplicación de una regla basada en realizar una prueba de detección de anticuerpos a todos los casos negativos según RT-PCR, incrementó la sensibilidad diagnóstica desde un 51,9% hasta un 98,6%, reduciendo el porcentaje de falsos negativos.

CONCLUSIONES

- Se observó mayor positividad de las pruebas de RT-PCR durante los primeros días del inicio de síntomas, comparado con las pruebas de detección de anticuerpos. Conforme transcurre la enfermedad, la tendencia se revierte, mostrando las pruebas de detección de anticuerpos IgG/IgM una mayor sensibilidad en comparación con las pruebas de RT-PCR.
- La reducción de la positividad en las pruebas de RT-PCR conforme transcurre la enfermedad, es más acentuada en muestras de hisopado faríngeo, en comparación con muestras de esputo.
- La aplicación de una regla basada en realizar una prueba de detección de anticuerpos a todos los casos negativos según RT-PCR, incrementa la sensibilidad desde un 51,9% hasta un 98,6%, reduciendo el porcentaje de falsos negativos.
- Los hallazgos de la presente revisión apoyan el uso complementario de pruebas de RT-PCR y de detección de anticuerpos para el diagnóstico de pacientes con COVID-19.

PALABRAS CLAVES: COVID-19, Reacción en Cadena de la Polimerasa, Formación de Anticuerpos, Pruebas Serológicas.

I. INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son una gran familia de virus de ARN monocatenarios envueltos, de sentido positivo, causantes de enfermedades respiratorias, digestivas y del sistema nervioso en humanos y animales (1,2). En los últimos 20 años, los coronavirus han causado dos epidemias mundiales de enfermedades infecciosas respiratorias graves, el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) de 2002 a 2003 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) en 2012 (2).

En diciembre de 2019, se identificó en la provincia de Wuhan, China a un grupo de pacientes infectado con una cepa de coronavirus nunca antes encontrada en humanos. Este virus fue provisionalmente denominado 2019-nCoV, y posteriormente recibió el nombre oficial de SARS-CoV-2 por parte del Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV, por sus siglas en inglés). La infección producida por el SARS-CoV-2 recibe el nombre de COVID-19 (1–3).

El SARS-CoV-2 comenzó a propagarse a fines de 2019 y se ha extendido a más de 209 países y territorios, con más de 1,3 millones de casos y más de 73 000 muertes reportadas, siendo declarado como una pandemia por la Organización Mundial de la Salud (4). En nuestro país, se han reportado hasta el 06 de abril de 2020, 2 954 casos de COVID-19 en 23 regiones (2 100 casos en la región de Lima) y un total de 107 fallecidos (5).

Las manifestaciones clínicas más comúnmente observadas en personas infectadas con COVID-19 incluyen síntomas respiratorios, fiebre, tos y disnea. En casos más graves, la infección puede causar neumonía, síndrome respiratorio agudo severo, insuficiencia renal e incluso la muerte (1). Adicionalmente, se ha documentado una importante proporción de pacientes que son asintomáticos, pudiendo llegar hasta un 50% a 80% de las personas infectadas (6–8).

Los portadores asintomáticos del virus no muestran síntomas clínicos, pero se sabe que son contagiosos. La evidencia reciente revela que esta subpoblación, así como las personas con enfermedad leve, son un contribuyente importante en la propagación del COVID-19. Se ha estimado que la inclusión de este subgrupo de población en los modelos de estimación podría aumentar el número de reproducción básico de la enfermedad (R_0) desde un valor cercano a 3, como actualmente se informa en la literatura, hasta un valor de 15,4 en promedio (9).

Utilidad de las pruebas basadas en RT-PCR para el diagnóstico de COVID-19

El diagnóstico rápido de la infección juega un papel importante en el manejo de la enfermedad y de los brotes, permitiendo implementar medidas de vigilancia, prevención y control (10). Actualmente, la técnica estándar para detectar SARS-CoV-2 es la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Sin embargo, esta prueba presenta algunas limitaciones operativas, como el costo y la necesidad de transporte de muestras para analizar en un laboratorio central, lo cual dificulta la entrega oportuna de resultados (11). Adicionalmente, algunos estudios han informado la presencia inicial de falsos negativos en pacientes sometidos a pruebas de RT-PCR, concluyendo que esto podría deberse a insuficiente material viral en el espécimen o errores de laboratorio durante el muestreo (**Tabla 1**).

Tabla 1. Porcentaje de falsos negativos (FN) en muestra de hisopado faríngeo por pruebas de RT-PCR para el diagnóstico de COVID-19

Autor y año	País	N° casos*	Días desde el inicio de síntomas	Falsos negativos** n (%)
Long, 2020 (12)	China	36	2-3	6 (16,6%)
Li, 2020 (13)	China	384	NR	48 (12,5%)
Ai, 2020 (14)	China	258	NR	15 (10,8%)

* Número de casos negativos en primer RT-PCR; ** respecto a una segunda medición de RT-PCR
NR: no reportado

Del mismo modo, estudios en pacientes con COVID-19 sometidos a pruebas repetidas de RT-PCR dan cuenta de resultados variables durante el curso de tratamiento y seguimiento, con un importante porcentaje de pacientes con resultados negativos a una segunda prueba de RT-PCR dentro de la semana posterior a la toma de la primera muestra positiva (**Tabla 2**).

Tabla 2. Porcentaje de negatividad en muestra de hisopado faríngeo en la segunda prueba de RT-PCR en pacientes con COVID-19.

Autor y año	País	N° de casos	% de negatividad *	Intervalo en días respecto a la primera prueba
Li, 2020 (13)	China	610	53,4%	5,9 días
Ai, 2020 (14)	China	1049	40%	7 días

* Definido como un resultado negativo en una segunda prueba de RT-PCR, tras un primer resultado positivo.

Asimismo, el tipo muestra podría influir en la precisión de las pruebas de RT-PCR. En un estudio en 205 pacientes con síntomas clínicos y hallazgos radiológicos de COVID-19, se observó que solo un 32% de muestras de hisopado faríngeo obtenidas entre 1 a 3 días después de la admisión hospitalaria fueron positivas para RT-PCR. Durante el periodo de seguimiento de casos, la presencia del virus se pudo detectar en muestras de esputo (72%), hisopado nasal (63%) y heces (29%). En ese sentido, el uso de diferentes tipos de muestras podría mejorar la sensibilidad y reducir los resultados falsos negativos (15). Por otro lado, en un estudio en 22 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 se observó la presencia del virus en muestras de esputo y heces después de la negativización de las muestras faríngeas, lo cual sugiere revisar los criterios de alta hospitalaria basados en pruebas de RT-PCR obtenidas de hisopados faríngeos (16).

Utilidad de las pruebas basadas en la detección de anticuerpos para el diagnóstico de COVID-19

Como alternativa a las pruebas de RT-PCR, se han desarrollado pruebas basadas en la detección de anticuerpos que forman parte de la respuesta inmune adaptativa del organismo frente a patógenos (17). Estas pruebas no requieren la participación de personal altamente calificado, ni de condiciones estrictas de operación como en caso de las pruebas de RT-PCR, pudiendo ser implementadas en hospitales o incluso en laboratorios comunitarios, lo que permitiría analizar un mayor número de muestras y contribuir a reducir el tiempo transcurrido entre la toma de muestra y entrega de resultados (18).

Estas pruebas se basan principalmente en la detección de dos tipos de anticuerpos, las inmunoglobulinas (Ig) M y G. La IgM proporciona la primera línea de defensa durante las infecciones virales, antes de la generación de respuestas de IgG adaptativas y de alta afinidad que son importantes para la inmunidad a largo plazo y la memoria inmunológica (19). De este modo, la medición de ambos anticuerpos podría permitir identificar procesos infecciosos de fase aguda y crónica.

Estudios de seroconversión en pacientes con diagnóstico de COVID-19 han mostrado que las pruebas de detección de anticuerpos IgG e IgM pueden ser útiles para el tamizaje rápido y apoyar en el diagnóstico de la infección, incluyendo casos subclínicos (18,20). Un estudio en 22 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 por RT-PCR evaluó la presencia de anticuerpos detectables en diferentes fases de la enfermedad. Dentro de los primeros siete días, se detectó valores elevados de IgM e IgG en 60% y 50% de pacientes, respectivamente. En la etapa tardía de la infección (entre los 14-24 días) se detectó valores elevados de IgM e IgG en 78% y 100% de pacientes, respectivamente.

Adicionalmente, en un estudio en pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, la detección de IgM en 41 muestras de plasma obtenidas dentro de los primeros siete días de inicio de síntomas fue de 85,4% y la detección de IgA fue de 92,7%. IgA e IgM fueron detectables en el día 5 (mediana, rango intercuartílico 3-6). De un total de 208 muestras de plasma, los anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 fueron positivos en un 77,9%, con una mediana de tiempo de aparición de IgG en el día 14 (mediana, rango intercuartílico 10-18) (20).

Sin embargo, en este mismo estudio un 22% de pacientes confirmados como positivos por RT-PCR no fueron detectados por las pruebas de IgM, estos casos fueron en su mayoría enrolados en un tiempo menor a siete días desde el inicio de síntomas, por lo que es probable que los anticuerpos no se hayan producido en cantidades suficientes, observándose también un grupo de casos graves en los cuales se sugiere un posible fracaso de estos pacientes para generar la respuesta de anticuerpos (20).

De lo anteriormente descrito, podemos observar que las pruebas moleculares y de detección de anticuerpos son útiles para el diagnóstico de COVID-19. Sin embargo, se requiere identificar como influye la transición de la enfermedad desde el inicio de síntomas en el desempeño operativo de ambas pruebas y conocer el potencial de utilizar ambas pruebas de forma complementaria para mejorar la identificación de pacientes con COVID-19.

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la utilidad del uso complementario de pruebas moleculares y de detección de anticuerpos para mejorar el diagnóstico de pacientes sospechosos de COVID-19.

III. MÉTODO

3.1 PREGUNTA PICO DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la utilidad del uso complementario de pruebas moleculares y de detección de anticuerpos para mejorar el diagnóstico de pacientes sospechosos de COVID-19?

P	Pacientes con diagnóstico o sospecha de COVID-19.
I	Uso complementario de pruebas RT-PCR y de detección de anticuerpos
C	Uso aislado de pruebas RT-PCR
O	Con la finalidad de identificar la mayor cantidad de estudios, se considerará cualquier desenlace relacionado con la mejoría del diagnóstico de COVID-19

3.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática en: Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MedRxiv, Chinese Clinical Trial Registry (CCTR), y LILACS. Se consideraron estudios en idioma español o inglés publicados entre el 01 de diciembre de 2019 y el 04 de abril de 2020, tomando en cuenta la fecha de inicio del brote por SARS-CoV-2. No se consideró ningún límite de búsqueda adicional. Asimismo, se realizó una búsqueda complementaria de literatura gris en Google Scholar (**Anexo 1**).

3.3 SELECCIÓN DE EVIDENCIA Y EXTRACCIÓN DE DATOS

La selección de estudios en las diferentes fuentes de información fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas.

IV. RESULTADOS

Se identificaron 85 referencias potencialmente relevantes. Tras la remoción de duplicados, y lectura de títulos y resúmenes, se seleccionaron 83 referencias para lectura a texto completo. Finalmente, se seleccionaron 06 estudios que respondieron a la pregunta PICO de interés (**Anexos 2 y 3**).

Características de los estudios incluidos

Guo et al. (2020) (20): estudio desarrollado en China en 140 pacientes hospitalizados (82 casos confirmados por RT-PCR y 58 casos sospechosos según síntomas clínicos). Se evaluaron cambios en la sensibilidad para el diagnóstico de COVID-19 de las pruebas de IgM y RT-PCR, según el tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas.

Xiang et al. (2020) (21): estudio desarrollado en China en 63 muestras de pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de COVID-19 por RT-PCR. Se midió la presencia de anticuerpos contra SARS-CoV-2 y realizó una segunda prueba de RT-PCR para analizar la dinámica de detección de casos positivos de ambas pruebas.

Liu et al. (2020) (22): estudio desarrollado en China en 133 muestras de pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de COVID-19, según examen clínico, TAC y RT-PCR. Se examinaron los valores de sensibilidad de las pruebas de detección de RT-PCR, IgG e IgM.

Lou et al. (2020) (23): estudio desarrollado en China en muestras de 80 pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de COVID-19 según RT-PCR. Se evaluó la sensibilidad de una segunda prueba de RT-PCR, y de la detección de anticuerpos totales, IgG e IgM considerando el tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas.

Zhao et al. (2020) (24): estudio desarrollado en China en 173 muestras de pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de COVID-19, basado en síntomas de infección respiratoria aguda o anomalías en TAC abdominal más detección de ARN de SARS-CoV-2 en muestras respiratorias. Se evaluó la dinámica de presencia de anticuerpos y ARN viral durante el transcurso de la enfermedad.

Gao et al. (2020) (25): estudio desarrollado en China en muestras de 38 pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de COVID-19 según RT-PCR. Se evaluó la sensibilidad de una segunda prueba de RT-PCR, y de la detección de anticuerpos totales, IgG e IgM considerando el tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas.

Principales hallazgos

Guo et al. (2020) (20): La proporción de pruebas positivas para RT-PCR fue superior al 90% durante los tres primeros días de inicio de síntomas, luego disminuyó a menos del 80% (IC 95%: 57,1% a 95,7%) en el día seis, y a menos del 50% (IC 95%: 23,7% a 59,5%) después del día 14. La prueba de RT-PCR detectó un mayor número de casos positivos antes de los 5,5 días de inicio de síntomas, mientras que la prueba de IgM detectó a un mayor número de casos positivos después de los 5,5 días del inicio de síntomas. En general, la tasa de detección positiva fue 51,9% cuando se utilizó una sola prueba de RT-PCR, y aumentó a 98,6% cuando se acompañó con la prueba de detección de IgM a pacientes negativos para RT-PCR.

Xiang et al. (2020) (21): Según criterio de inclusión, todos los pacientes fueron positivos a COVID-19 según RT-PCR al inicio del estudio. La sensibilidad de la prueba de RT-PCR se redujo hasta un 51,9%, aunque los autores no informan el tiempo transcurrido desde la toma de la primera muestra. La sensibilidad de los anticuerpos IgM/IgG combinados detectó a un 87% de casos positivos.

Liu et al. (2020) (22): La tasa de detección positiva fue 78,9% (105/133) para la detección de anticuerpos combinados IgG/IgM y 68,4% para (91/133) para la prueba de RT-PCR. No se informó el tiempo de enfermedad ni los días transcurridos desde el inicio de síntomas. Ambas pruebas reportaron falsos negativos y positivos. No se observó diferencias significativas cuando los casos se clasificaron según severidad de la enfermedad. Los autores del estudio concluyen en recomendar la prueba de anticuerpos IgM/IgG como complemento al RT-PCR con la finalidad de disminuir el porcentaje de casos falsos negativos.

Lou et al. (2020) (23): Según criterio de inclusión, todos los pacientes fueron positivos a COVID-19 según RT-PCR al inicio del estudio. La positividad de la prueba de RT-PCR se mantuvo en un 100% entre los 0-7 días del inicio de síntomas y se redujo hasta un 70,7% entre los 15-29 días. Por el contrario, la sensibilidad de los anticuerpos totales se incrementó desde un 64,1% (0-7 días) hasta un 100% (15-29 días). Similar comportamiento se observó en la detección individual de anticuerpos IgM (desde 33,3% a los 0-7 días hasta 96,7% a los 15-29 días) y anticuerpos IgG (desde 33,3% a los 0-7 días hasta 93,3% a los 15-29 días).

Zhao et al. (2020) (24): Entre los días 1-7 del inicio de síntomas, la sensibilidad del RT-PCR combinado con la detección de anticuerpos totales fue 78,7%, en comparación con 66,7% de la prueba RT-PCR aislada. Entre los días 15-39 del inicio de síntomas, la sensibilidad del RT-PCR combinado con la detección de anticuerpos totales se incrementó hasta un 100%, mientras que la sensibilidad de la prueba RT-PCR aislada se redujo hasta un 45,5%.

Gao et al. (2020) (25): Según criterio de inclusión, todos los pacientes fueron positivos a COVID-19 según RT-PCR al inicio del estudio. En muestras de esputo, la positividad del RT-PCR se redujo desde un 92,3% entre los 0-7 días del inicio de síntomas hasta un 60,8% después de los 15 días. En muestras de hisopado faríngeo, la sensibilidad del RT-PCR se redujo desde un 69,2% entre los 0-7 días del inicio de síntomas hasta un 13,0% después de los 15 días. Por el contrario, la sensibilidad de la detección de anticuerpos incrementó en el transcurso del tiempo. Entre los 0-7 días de inicio de

síntomas la sensibilidad de la detección de IgM e IgG fue 23,8% y 53,8%, respectivamente, mientras que después de los 15 días fue 52,2% y 91,3%, respectivamente.

V. CONCLUSIONES

- Se observó una mayor positividad de las pruebas de RT-PCR durante los primeros días del inicio de síntomas, en comparación con las pruebas de detección de anticuerpos. Conforme transcurre la enfermedad, la tendencia se revierte, mostrando las pruebas de detección de anticuerpos IgG/IgM una mayor sensibilidad, en comparación con las pruebas de RT-PCR.
- La reducción de la positividad en las pruebas de RT-PCR conforme transcurre la enfermedad, es más acentuada en muestras de hisopado faríngeo, en comparación con muestras de esputo.
- La aplicación de una regla basada en realizar una prueba de detección de anticuerpos a todos los casos negativos según RT-PCR, incrementa la sensibilidad desde un 51,9% hasta un 98,6%, reduciendo el porcentaje de falsos negativos.
- Los hallazgos de la presente revisión apoyan el uso complementario de pruebas de RT-PCR y de detección de anticuerpos para el diagnóstico de pacientes con COVID-19.

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

Adolfo Aramburu formuló la estrategia de búsqueda, realizó la lectura crítica de artículos y redactó la versión preliminar del informe. Patricia Caballero y Nora Reyes revisaron la versión preliminar del informe. Todos los autores aprobaron la versión final del informe.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión rápida fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

IX. REFERENCIAS

1. Jia, X, Zhang, P, Tian, Y, Wang, J, Zeng, H, He, K. Clinical significance of IgM and IgG test for diagnosis of highly suspected COVID-19 infection. medRxiv. 2020;
2. Zhang, J, Liu, J, Li, N, Liu, Y, Ye, R, Qin, X, et al. Serological detection of 2019-nCoV respond to the epidemic: A useful complement to nucleic acid testing. medRxiv. 2020;
3. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Ginebra, Suiza: WHO; 2020.
4. Mahase E. Covid-19: WHO declares pandemic because of “alarming levels” of spread, severity, and inaction. BMJ. 2020;368:m1036.
5. Minsa: Casos confirmados por coronavirus COVID-19 son 363 en Perú (Comunicado N° 28) [Internet]. [citado el 22 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/109810-minsa-casos-confirmados-por-coronavirus-covid-19-son-363-en-peru-comunicado-n-28>
6. Day M. Covid-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village. BMJ. 2020;368:m1165.
7. Day M. Covid-19: four fifths of cases are asymptomatic, China figures indicate. BMJ. 2020;369:m1375.
8. Kimball A, Hatfield KM, Arons M, James A, Taylor J, Spicer K, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(13):377–81.
9. Aguilar J, Faust JS, Westafer LM, Gutierrez JB. Investigating the Impact of Asymptomatic Carriers on COVID-19 Transmission. medrxiv. 2020;
10. 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. 2020;9(3).
11. Nguyen T, Duong Bang D, Wolff A. 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Paving the Road for Rapid Detection and Point-of-Care Diagnostics. Micromachines. 2020;11(3).
12. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? Eur J Radiol. 2020;126:108961.
13. 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. 2020;
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. 2020;200642.

15. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;
16. Chen C, Gao G, Xu Y, Pu L, Wang Q, Wang L, et al. SARS-CoV-2-Positive Sputum and Feces After Conversion of Pharyngeal Samples in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020;
17. Long QX, Deng HJ, Chen, J, Hu J, Liu, BZ, Liao P, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice. *medRxiv*. 2020;
18. Gao H-X, Li Y-N, Xu Z-G, Wang Y-L, Wang H-B, Cao J-F, et al. Detection of serum immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies in 2019-novel coronavirus infected cases from different stages. *Chin Med J (Engl)*. 2020;
19. 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*. 2020;
20. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020;
21. Xiang J, Yan M, Li H, Liu T, Lin C, Huang S, et al. Evaluation of Enzyme-Linked Immunoassay and Colloidal Gold- Immunochromatographic Assay Kit for Detection of Novel Coronavirus (SARS-Cov-2) Causing an Outbreak of Pneumonia (COVID-19). *medRxiv [Internet]*. 2020; Disponible en: <http://medrxiv.org/content/early/2020/03/01/2020.02.27.20028787.abstract>
22. Liu R, Liu X, Han H, Shereen MA, Niu Z, Li D, et al. The comparative superiority of IgM-IgG antibody test to real-time reverse transcriptase PCR detection for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *medRxiv*. 2020;2020.03.28.20045765.
23. Lou B, Li T, Zheng S, Su Y, Li Z, Liu W, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. *medRxiv*. 2020;
24. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020;
25. Gao Y, Yuan Y, Li TT, Wang WX, Li YX, Li A, et al. Evaluation the auxiliary diagnosis value of antibodies assays for detection of novel coronavirus (SARS-Cov-2) causing an outbreak of pneumonia (COVID-19). *medRxiv*. 2020;
26. Lin D, Liu L, Zhang M, Hu Y, Yang Q, Guo J, et al. Evaluations of serological test in the diagnosis of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) infections during the COVID-19 outbreak. *medRxiv*. 2020;
27. Liu W, Liu L, Kou G, Zheng Y, Ding Y, Ni W, et al. Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-based ELISAs for detecting antibodies against SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol*. 2020;
28. Liu L, Liu W, Wang S, Zheng S. A preliminary study on serological assay for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in 238 admitted hospital patients. *medRxiv*. 2020;

29. Liu Y, Liu Y, Diao B, Ren F, Wang Y, Ding J, et al. Diagnostic Indexes of a Rapid IgG/IgM Combined Antibody Test for SARS-CoV-2. medRxiv. 2020;
30. 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. 2020;
31. ChiCTR2000031428: Clinical application value of multiple tests for novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Chin Clin Trial Regist [Internet]. [citado el 8 de abril de 2020]; Disponible en: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=51813>

ANEXO 1. Estrategia de búsqueda

Medline (Pubmed)

Nº	Consulta	Ítems
#1	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [Supplementary Concept]	432
#2	COVID-19 [Supplementary Concept]	490
#3	Severe Acute Respiratory Syndrome [mh]	4493
#4	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus [mh]	986
#5	SARS Virus [mh]	2924
#6	Coronavirus [mh]	11661
#7	"2019 novel coronavirus" [tiab]	332
#8	coronavirus [tiab]	11349
#9	"corona virus" [tiab]	270
#10	"sars-coronavirus" [tiab]	1296
#11	hcov [tiab]	583
#12	wuhan [tiab] AND (virus* [tiab] OR viral [tiab])	404
#13	coronav* [tiab]	12365
#14	covid* [tiab] AND (virus* [tiab] OR viral [tiab])	435
#15	COVID-19 [tiab]	2025
#16	2019-nCoV [tiab]	407
#17	ncov* [tiab]	427
#18	SARS-CoV-2 [tiab]	699
#19	MERS-COV [tiab]	1561
#20	"MERS Cov" [tiab]	1561
#21	SARS-CoV [tiab]	3000
#22	"SARS Cov" [tiab]	3000
#23	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	20826
#24	Polymerase Chain Reaction [mh]	445601
#25	RT-PCR [tiab] OR q-PCR [tiab] OR PCR [tiab]	500254
#26	(test [tiab] OR tests [tiab] OR testing [tiab] OR diagnos* [tiab]) AND (molecular [tiab] OR laborator* [tiab])	401126
#27	#24 OR #25 OR #26	1096517
#28	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay [mh]	148309
#29	"Enzyme-Linked Immunosorbent Assay" [tiab] OR ELISA [tiab]	205661
#30	Antibody Formation [mh]	62636
#31	Serologic Tests [mh]	177792
#32	antibod* [tiab]	850438
#33	Immunoglobulins/blood [mh]	157482

#34	Immunoglobulins/immunology [mh]	187201
#35	Immunoglobulin* [tiab] OR IgG [tiab] OR IgM [tiab] OR igA [tiab]	293631
#36	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	1369371
#37	#23 AND #27 AND #36	723
#38	#37 AND (English [lang] OR Spanish [lang])	656
#39	#38 AND ("2019/12/01"[PDAT] : "2020/04/04"[PDAT])	20

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Nº	Consulta	Ítems
#1	MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees	47
#2	MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees	11
#3	(2019 novel coronavirus):ti,ab,kw	19
#4	(coronavirus):ti,ab,kw	125
#5	("corona virus"):ti,ab,kw	9
#6	("sars-coronavirus"):ti,ab,kw	0
#7	(hcov):ti,ab,kw	3
#8	(wuhan and (virus* or viral)):ti,ab,kw	30
#9	(covid* and (virus* or viral)):ti,ab,kw	14
#10	(COVID\$19):ti,ab,kw	39
#11	(2019 nCoV):ti,ab,kw	26
#12	(ncov*):ti,ab,kw	28
#13	(SAR\$CoV\$2):ti,ab,kw	0
#14	(MERS-COV):ti,ab,kw	0
#15	("MERS Cov"):ti,ab,kw	0
#16	(SARS-CoV):ti,ab,kw	0
#17	(SARS Cov):ti,ab,kw	4
#18	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	180
#19	MeSH descriptor: [Polymerase Chain Reaction] explode all trees	2040
#20	(RT-PCR OR q-PCR OR PCR):ti,ab,kw	9936
#21	((test OR tests OR testing OR diagnos*) AND (molecular OR laborator*)):ti,ab,kw	33331
#22	#19 OR #20 OR #21	43076
#23	MeSH descriptor: [Enzyme-Linked Immunosorbent Assay] explode all trees	2430
#24	("Enzyme-Linked Immunosorbent Assay" OR ELISA):ti,ab,kw	7949
#25	MeSH descriptor: [Antibody Formation] explode all trees	1174
#26	MeSH descriptor: [Serologic Tests] explode all trees	1542
#27	(antibod*):ti,ab,kw	40127

#28	MeSH descriptor: [Immunoglobulins] explode all trees	24885
#29	(Immunoglobulin* OR IgG OR IgM OR igA):ti,ab,kw	17209
#30	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	61868
#31	#18 AND #22 AND #30	9
#32	#31 with Publication Year from 2019 to 2020, in Trials	1

Medrxiv

N°	Consulta	Ítems
1	abstract or title "(SARS-CoV-2 OR Covid-19) AND PCR AND Immunoglobulin*" (match all words)	37

Chinese Clinical Trial Registry (CCTR)

N°	Consulta	Ítems
1	Public title: covid-19 Scientific title: covid-19 Study type: Diagnostic test	27

LILACS

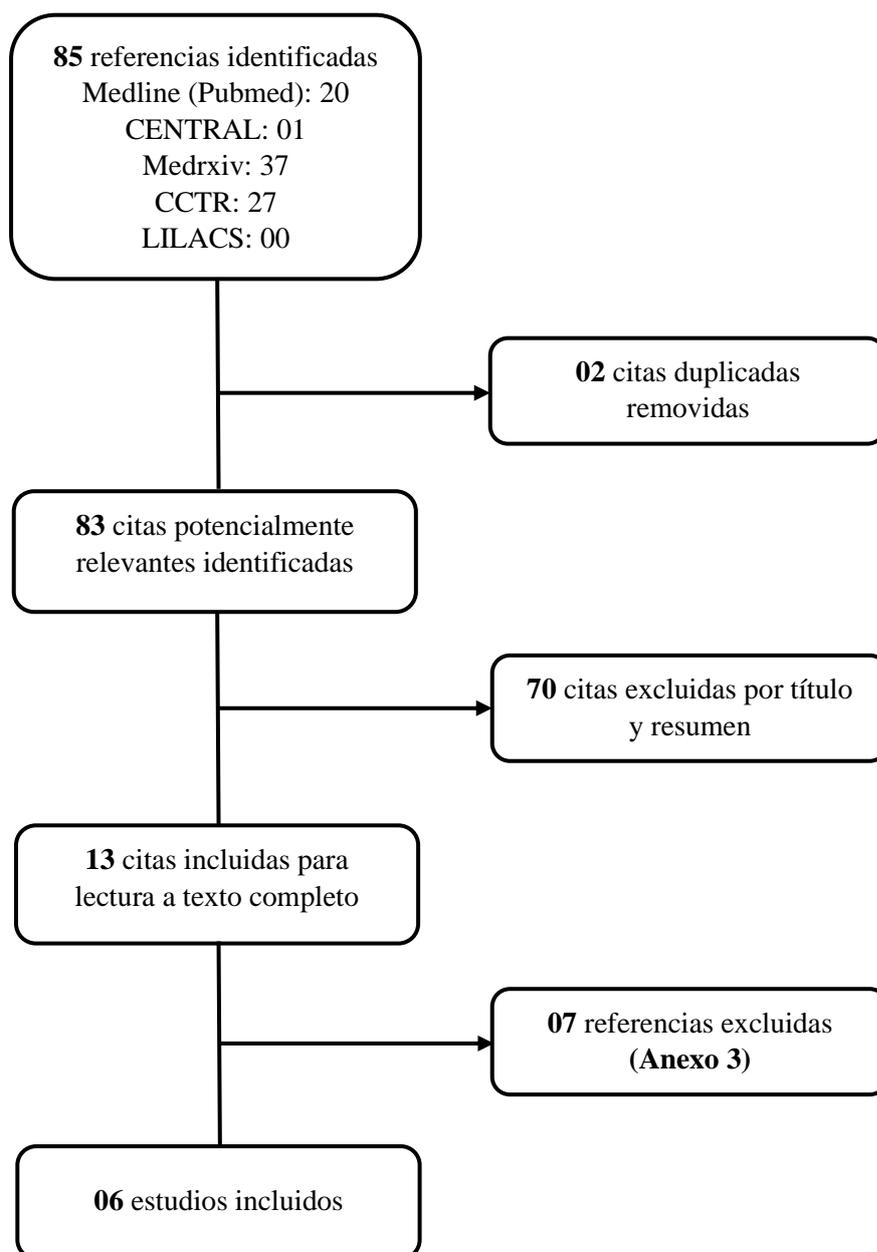
N°	Consulta	Ítems
1	(covid-19 OR SARS-CoV-2) [Palabras] and (immunoglobulin and PCR) [Palabras] and (español or inglés) [Idioma]	0

Búsqueda de literatura gris

Google Scholar

Consulta
(Covid-19 OR SARS-COV2) AND PCR AND (IgG OR IgM) Intervalo específico: 2019-2020 Primeros 100 resultados

ANEXO 2. Flujograma de selección de estudios



ANEXO 3. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Lin <i>et al.</i> (26)	El estudio no evalúa el desempeño complementario de las pruebas moleculares y serológicas para el diagnóstico de SARS-CoV-2
2	Liu <i>et al.</i> (2020,a) (27)	El estudio evalúa el rendimiento operativo de dos test basados en ELISA en una muestra de pacientes con infección confirmada de SARS-CoV-2 por RT-PCR
3	Liu <i>et al.</i> (2020,b) (28)	El estudio evalúa el rendimiento operativo de dos test basados en ELISA en una muestra de pacientes con infección confirmada de SARS-CoV-2 por RT-PCR
4	Liu <i>et al.</i> (2020,c) (29)	El estudio no evalúa el desempeño complementario de las pruebas moleculares y serológicas para el diagnóstico de SARS-CoV-2
5	To <i>et al.</i> (30)	El objetivo del estudio fue examinar la carga viral de muestras de hisopado faríngeo y la respuesta de anticuerpos en pacientes con COVID-19.
6	Wang <i>et al.</i> (15)	El objetivo del estudio fue investigar la distribución de SARS-CoV-2 entre diferentes tejidos de pacientes hospitalizados con COVID-19
7	ChiCTR2000031428 (31)	Estudio en desarrollo

ANEXO 4. Resumen de los hallazgos

Sensibilidad de diferentes tipos de prueba para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, según días desde el inicio de síntomas

Autor y año	País	Días desde el inicio de síntomas	Casos (n)	RT-PCR (nasofaríngeo)	RT-PCR (esputo)	RT-PCR+ ELISA-Ab	ELISA-Ab	ELISA-IgM	ELISA-IgG
				Sensibilidad	Sensibilidad	Sensibilidad	Sensibilidad	Sensibilidad	Sensibilidad
Lou, 2020 (23)	China	0-7	39	100,0%			64,1%	33,3%	33,3%
		8-14	75	90,1%			98,7	86,7%	76,0%
		15-29	60	70,7%			100,0%	96,7%	93,3%
Zhao, 2020 (24)	China	1-7	58	66,7%		78,7%	38,3%	28,7%	19,1%
		8-14	67	54,0%		97,0%	89,6%	73,3%	54,1%
		15-39	25	45,5%		100,0%	100,0%	94,3%	79,8%
Gao, 2020 (25)	China	0-7	13	69,2%	92,3%			23,0%	53,8%
		8-14	8	25,0%	37,5%			50,0%	87,5%
		≥ 15	23	13,0%	60,8%			52,2%	91,3%