

PARTICIPANTES

GRUPO DESARROLLADOR

EXPERTOS TEMÁTICOS

Coordinador del Consenso

Carlos Humberto Saavedra Trujillo.
Profesor Titular, Universidad Nacional de
Colombia, Bogotá, Colombia.

Relatores

Alexander Salinas Cesar
Alvaro Martínez Valencia
Carlos Alberto Acevedo Medina
Carlos Augusto Solórzano
Cynthia Ortiz Roa
Daniel Montoya Roldan
Daniela Piedrahita García
David Ernesto Salcedo Torres
Diana Carolina Medina Ramos
Efraín Guillermo Sánchez Rincon
Erika Paola Vergara
Gabriel Alonso Rodríguez Caicedo
Henry Millán Prada
Ivonne Tatiana Ordoñez Blanco
Juan Sebastián Bravo Ojeda
María Alejandra Caro Flautero
Paula Bibiana Arraut Collazos
Raúl Eduardo Rivera Quiroga
Ricardo Gil
Vanessa Correa Forero
Smith Yesid Chaparro Zuñiga

EXPERTOS METODOLÓGICOS

Unidad de Síntesis y Curaduría de la Evidencia, Instituto de Evaluación de Tecnologías (IETS).

Kelly Estrada Orozco - Coordinadora
Aní Julieth Cortés Muñoz
Aura Victoria Gutiérrez-Rabá
Camila Rodríguez-Guevara
Camilo De La Pava
César Huérfano-Herrera
David Díaz-Báez
Diana Milena Díaz-Corredor
Erika León Guzmán
Esteban Vanegas Duarte
Fabio Alexander Sierra Matamoros
Francisco Palencia-Sánchez
Juan Guillermo Pérez-Carreño
Lina María Gómez-Espitia
Luis Alberto López-Romero
Katherine Cortes-Palacio
Lorena Mesa Melgarejo
Lucas Lopez-Quinceno
Margoth Cristina Pinilla-Forero
Nathalie Ospina Lizarazo

Coordinación Administrativa

Adriana Robayo IETS
Sonia Jeannette Guerrero Lozano ACIN

Junta Directiva Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), 2019-2021

José Millán Oñate Gutiérrez - *Presidente*
Alfonso J. Rodríguez Morales - *Vicepresidente*
Germán Camacho Moreno - *Secretario*
Henry Mendoza Ramírez - *Tesorero*
Iván Arturo Rodríguez Sabogal - *Fiscal Médico*

EXPERTOS PARTICIPANTES EN EL DESARROLLO DEL CONSENSO SECCIÓN IV. DIAGNÓSTICO DE LOS CASOS DE INFECCIÓN POR SARS-COV-2/COVID-19

Alfonso J. Rodríguez-Morales.
Carlos Arturo Álvarez Moreno
Carlos Augusto Solórzano Ramos
Carlos Gaidos
Carlos Humberto Saavedra Trujillo
Dabeiba Adriana García
Diana Cristina Ortiz Marín
Carlos Humberto Saavedra Trujillo
Diego Andrés Castañeda Peláez

Fabio Alexander Sierra Matamoros
Isabel Cristina Hurtado Pediatra
Iván Arturo Rodríguez Sabogal
Jaime E. Castellanos
Juan Francisco López Cubillos
Julián Gallón
Karen Melissa Ordóñez Díaz
Magda Beltrán León
María Angélica Maya Restrepo

María Isabel Mosquera Heredia
Osmar Alberto Perez
Sandra Liliana Valderrama Beltrán
Sergio Andrés Remolina Granados
Smith Yesid Chaparro Zuñiga
Sonia Bohorquez
Sonia María Restrepo Gualteros
Virginia Abello Polo

IV. Diagnóstico de los casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19

IV.1 ¿Cuáles son las pruebas diagnósticas para establecer caso confirmado por SARS-CoV-2/COVID-19?

La prueba recomendada tanto para el seguimiento epidemiológico de la pandemia en cada país, como para la evaluación de pacientes en los ensayos de diagnóstico y de evaluación de intervenciones, es la basada en amplificación de ácidos nucleicos virales. En este caso una RT-PCR en tiempo real, basada en sondas TaqMan fluorescentes. Aunque existen varios protocolos, desde el primero (Corman, 2020) reportado por el Instituto de Virología de Charité (Berlín, Alemania) hasta las estandarizadas en Tailandia, Japón y China. La mayor parte de los países han implementado el protocolo que fue diseñado por los CDC (por sus siglas en inglés Centers for Disease Control) de EE. UU. (US HHS, 2020). Ambas pruebas han demostrado alta sensibilidad y especificidad, no tiene reactividad cruzada con otros coronavirus ni con virus respiratorios estacionales, además pueden ser usadas en cualquier contexto¹⁻³.

Los coronavirus tienen varios blancos moleculares dentro de su genoma para ser utilizados para ensayos de amplificación por PCR^{1,4,5}. Estos genes codifican proteínas estructurales de espícula (S), de envoltura (E), de transmembrana (M), helicasa (Hel) y nucleocápside (N), e incluyen genes accesorios específicos de la especie requeridos para la replicación viral y un marco de lectura abierto ORF1ab donde se encuentra la proteína no estructural ARN polimerasa dependiente de la ARN (RdRP)^{1,4-7}.

Los protocolos sugeridos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) están dirigidos a la amplificación de ORF, genes E y N principalmente y están siendo utilizados para diagnóstico a nivel mundial^{1,4}. Otros ensayos moleculares de plataformas abiertas o cerradas (estuches comerciales) han sido aprobados para su distribución por las autoridades reguladoras nacionales, particularmente las consideradas por la OMS como Autoridades Reguladoras Estrictas (SRA) y la FDA^{8,9}. A pesar de que estos protocolos no muestran las secuencias de los iniciadores (primers) y sondas, los genes blanco de am-

plificación son los mismos mencionados en los protocolos *in house* e incluyen 2 o 3 genes en una misma reacción¹⁰.

Inicialmente en Colombia por indicación de la Organización Panamericana de la Salud (PAHO), se acogió el protocolo del Instituto de Virología Charité de Berlín. Este se fundamenta en la detección de dos marcadores en el genoma viral: el gen E y el gen RdRp. Este se fundamenta en la detección de dos marcadores en el genoma viral: **el gen E** que es utilizado como tamización, pues detecta un gen común a todos los Sarbecovirus, seguido de la confirmación de las muestras positivas para éste a través de la detección del **gen RdRp**, con sondas específicas para SARS-CoV-2. No obstante, siguiendo las directrices de laboratorio para detección y diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, en las cuales la PAHO aclara que el único Sarbecovirus que circula actualmente en las Américas en humanos es el virus responsable de la COVID-19, es posible realizar la confirmación con solo uno de los genes siempre y cuando las curvas establecidas y los parámetros de calidad sean óptimos, sin embargo, algunos estudios han demostrado una mayor sensibilidad amplificando el gen E y por ello se recomienda priorizar este gen como marcador seleccionado^{8,11,12}.

Independientemente, del protocolo establecido para el diagnóstico de SARS-CoV-2/COVID-19 es indispensable conocer su sensibilidad y especificidad. Su implementación a nivel nacional siempre debe estar respaldada por la sensibilidad analítica o Límite de detección en copias por reacción (LOD) y su especificidad¹ (la cual puede ser establecida por herramientas bioinformáticas y probadas *in vitro* con otros agentes incluidos otros coronavirus humanos), además de su reproducibilidad y repetibilidad de los ensayos entre operadores, entre instrumentos, inter laboratorios y entre cambio de lotes de reactivos^{1,13,14}.

Por otro lado, la interpretación de resultados es parte fundamental en el diagnóstico de SARS-CoV-2/COVID-19 y se debe tener claridad al respecto. Para esto es necesario conocer y analizar el Ct (*cycle threshold*). Como la amplificación del ácido nucleico viral ocurre por ciclos de cambio de temperatura, el Ct es el punto numérico del ciclo en el cual

se supera el nivel de detección y a partir del cual un resultado se considera positivo. El valor de Ct está inversamente relacionado con la carga viral y un aumento de aproximadamente 3,3 en este valor puede reflejar una reducción de 10 veces el ARN inicial¹⁵. En países como China y Estados Unidos, un Ct menor a 40 es considerado como un resultado positivo, lo que permite la detección de muy pocas partículas de ARN^{4,15,16} indicando una alta sensibilidad de la técnica para el diagnóstico inicial de SARS-CoV-2/COVID-19.

Sin embargo, un resultado categórico como negativo y positivo podría limitar información útil para la toma de decisiones clínicas, por ejemplo, con el análisis de los valores de Ct se podría identificar si un paciente está en su pico máximo de carga viral y por lo tanto tiene mayor riesgo de transmisión¹⁵. En contraste, Xiao et al. evidenciaron que después de la resolución de los síntomas, algunas personas pueden tener resultados positivos con Ct tardíos durante semanas¹⁷, lo que podría estar relacionado con cargas virales bajas e insuficientes para causar una posterior transmisión¹⁵ o bien, restos de ARN que no pertenecen a virus activos pues al realizar cultivos *in vitro* no ocurre crecimiento del virus¹⁸.

Debido a la alta demanda de muestras para el diagnóstico molecular para SARS-CoV-2, la RT-qPCR, no puede cumplir de manera oportuna con la detección viral, considerándose una limitación en la contención de la infección. Por lo tanto, como una alternativa de oportunidad en los resultados, se aprobó el uso de pruebas rápidas de detección de antígeno¹⁹. La mayoría de estas pruebas se basan en el método de inmunodetección, con un formato de prueba de flujo lateral, donde anticuerpos específicos están acoplados a partículas de oro coloidal. Las pruebas de detección de antígeno están diseñadas para detectar directamente las proteínas de SARS-CoV-2, producidas durante la replicación viral en secreciones respiratorias. El blanco para SARS-CoV-2 usualmente es la proteína de la nucleocápside, dada su relativa abundancia²⁰.

En este momento no se recomienda realizar diagnósticos de COVID-19 por medio de pruebas serológicas, dado que aún están en investigación y su uso está recomendado principalmente para tener idea sobre la tasa de ataque de la epidemia de manera retrospectiva.

En caso sospechoso de COVID-19 las pruebas en orden de importancia son¹:

- Amplificación de ácido nucleico (NAAT) como RT PCR, esta prueba detecta secuencias únicas de ARN por NAAT (genes virales N, E, S, RdRP). En caso de no estar disponibles remitir a un laboratorio de referencia.
- Detección de antígenos específicos del SARS-CoV-2. Estas pruebas están diseñadas para detectar directamente las proteínas producidas por el virus y que se están replicando en las secreciones respiratorias.
- Los estudios serológicos pueden ayudar a la investigación de un brote en curso y evaluación retrospectiva de la tasa de ataque o la extensión del brote en caso de que

los NAAT sean negativos y exista un fuerte vínculo epidemiológico.

- Las muestras deben ser pareadas (en la fase aguda y convaleciente). Una vez las pruebas serológicas estén validadas pueden respaldar el diagnóstico, la mayor dificultad es la reacción cruzada con otros coronavirus.
- Secuenciación viral: confirmación de presencia del virus. Útil para mostrar mutaciones del genoma viral, que pudieran afectar el desempeño de las decisiones médicas, incluidas las pruebas de diagnóstico, también para estudios de biología molecular
- Cultivo viral: no se recomienda de rutina.

El diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 es un constructo, entre el juicio clínico y pruebas diagnósticas como son: imágenes como tomografía de tórax con cortes de alta resolución, marcadores de compromiso sistémico y estudios para documentar directa o indirectamente la presencia del virus (RT-PCR (Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real), pruebas de detección de antígenos (proteínas virales) y pruebas serológicas (IgM/IgG por diferentes técnicas)). Desafortunadamente debido a las implicaciones que conlleva el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 es necesario, en lo posible, documentar la presencia del virus. Esta situación se dificulta cuando el rendimiento de estas pruebas no es perfecto, presentando un porcentaje significativo de falsos negativos. Por lo mencionado anteriormente y evaluando la cinética de carga viral en vía aérea y la de anticuerpos en sangre durante la infección del SARS-CoV-2, se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- El rendimiento diagnóstico de la RT-PCR según metaanálisis es de una sensibilidad del 89% (IC 95% 81%-94%), la cual varía según el tipo de muestra (esputo 97.2% con IC 95% 90,3-99,7%, saliva con 62,3%, 95% CI 54.5-69.6%, aspirado nasofaríngeo y de garganta de 73,3%, IC 95% 68,1-780%) y especificidad del 99% en muestras obtenidas en los primeros 14 días postinfección^{19,20}. Se ha demostrado que el ARN viral se puede detectar en etapa presintomática (2- 3 días antes)²¹ y con el pasar del tiempo a partir del inicio de los síntomas la probabilidad de detectar partículas virales en muestras respiratorias disminuye progresivamente, en especial después del día 10, por esta razón, un resultado negativo de esta prueba, bajo una sospecha clínica alta, implica la necesidad de repetir la prueba. Esto aplica, tanto para las PCR realizadas por casas comerciales, como aquellas realizadas por laboratorios de salud pública. También se ha informado que en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 severo, la carga viral en las muestras respiratorias continúa siendo alta durante la tercera y cuarta semanas después del inicio de los síntomas²². Por otro lado, se ha reportado una positividad prolongada en las muestras respiratorias con un promedio de 18 días (Rango Inter cuartílico 13-29 días). Al comparar casos severos con casos leves la duración media fue de 21 días (Rango Inter cuartílico 14-30 días) y 14 días (Rango Inter cuartílico 10-21 días), respectivamente²². Otros estudios

han reportado RT-PCR persistentemente positivas hasta el día 63 después del inicio de los síntomas²³. Sin embargo, la presencia de ácido nucleico viral no se puede utilizar de manera exclusiva para definir el potencial de infección.

Para comprender la infectividad durante el curso de la enfermedad, en algunos estudios se han cultivado las muestras respiratorias para evaluar la viabilidad del virus. Wölfel et al. demostraron que el SARS-CoV-2 no se pudo aislar a partir de muestras de hisopados faríngeos o esputo después del día 8¹⁸, mientras que Liu WD et al. pudieron aislar al virus hasta el día 18 después del inicio de los síntomas, a pesar de detectar ARN viral hasta el día 63 mediante RT-PCR²³. Con el fin de obtener pruebas de la replicación activa del virus, se ha empleado RT-PCR para identificar ARNm subgenómicos virales en muestras clínicas. El ARNm subgenómico viral se transcribe solo en células infectadas y es detectado antes de ser empaquetado en viriones; por lo tanto, indica la presencia de material genético de virus activos. Los investigadores encontraron que se produjo una disminución de este ARNm subgenómico a partir del día 10 hasta el día 11 en muestras obtenidas por hisopado faríngeo¹⁸.

Las recomendaciones que inicialmente propuso la OMS para establecer curación y finalización del aislamiento consistían en que el paciente estuviera clínicamente recuperado y obtuviera dos resultados negativos consecutivos de PCR con al menos 24 horas de diferencia entre ellas²⁴. Estos criterios plantearon diversos desafíos, en especial en pacientes con detección prolongada del ARN vírico tras la desaparición de síntomas; quienes se sometieron a largos periodos de aislamiento afectando su bienestar y el de la sociedad en general²⁵. Esto llevó a que algunos investigadores analizaran la correlación que existe entre el valor del Ct de la PCR y la capacidad del virus para infectar líneas celulares Vero, con el fin de conocer si el valor Ct puede ser utilizado como criterio de curación en pacientes con PCR persistentemente positivas. La Scola et al.²⁵ cultivaron 183 muestras respiratorias positivas para SARS-CoV-2/COVID-19 mediante PCR en tiempo real dirigido al gen de la envoltura del sarbecovirus (E) (hisopados nasofaríngeos [n = 174], esputo [n = 9]) obteniendo aislamiento viral en 129 muestras (70.5%). Como se esperaba, el porcentaje de positividad del cultivo disminuyó con el aumento de los valores de Ct de la PCR. Los investigadores no lograron aislar al SARS-CoV-2 a partir de muestras que tenían un valor de Ct ≥ 34 .

En contraste, Bullard et al. quienes también evaluaron la correlación del valor del Ct de la PCR con el aislamiento del SARS-CoV-2 en cultivo celular, no observaron cultivos positivos en muestras recolectadas de pacientes con >8 días desde el inicio de los síntomas y un valor de Ct >24. Este estudio incluyó 90 muestras (hisopados nasofaríngeos y muestras endotraqueales) que fueron positivas para SARS-CoV-2/COVID-19 mediante PCR dirigido al gen E²⁶. La Scola et al. utilizaron el mismo blanco genético obteniendo resultados diferentes (Ct ≥ 34) para cultivos negativos. Esto quiere decir que el umbral del valor

de Ct que se correlaciona con la positividad del cultivo de SARS-CoV-2 puede variar significativamente entre las pruebas e incluso entre los diferentes blancos moleculares, además puede verse impactado por factores que afectan la eficiencia de la reacción de la PCR, incluidos sistemas de transporte de muestras y de extracción de ARN. Es así como los valores de Ct pueden variar hasta en 5 ciclos cuando las mismas muestras se analizan mediante diferentes ensayos^{11,27}. En este sentido, y teniendo en cuenta la dinámica de la transmisión del virus en el transcurso de la enfermedad, la OMS ha actualizado su posición sobre los criterios para poner fin al aislamiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. En esta oportunidad propone una estrategia basada en síntomas y sin que se requiera que los pacientes vuelvan a someterse a pruebas²⁸.

- Otro factor para tener en cuenta respecto al rendimiento diagnóstico de la PCR, es que este disminuye progresivamente con el transcurso de los días; es así como Lei-Liu et al., demostraron que las pruebas serológicas tuvieron una mayor frecuencia de positividad en comparación a la prueba molecular principalmente después del día 10 de síntomas (81% vs 64%)^{29,30}. Así mismo, se ha observado que el origen de la muestra afecta positiva o negativamente el rendimiento diagnóstico de las pruebas moleculares. Las RT-PCR de muestras del tracto respiratorio inferior (Lavado bronco-alveolar, aspirado traqueal e hisopado de hipofaringe) tienen mayor probabilidad de detectar partículas virales en comparación a muestras de tracto respiratorio superior (hisopado nasofaríngeo o nasal). Igualmente, se ha observado que muestras respiratorias (la primera de la mañana) tomadas de la hipofaringe tienen un rendimiento similar a aspirado traqueal. La prueba de RT-PCR mostró variabilidad en la sensibilidad en diferentes muestras: lavado bronco alveolar (93%), aspirado bronquial o esputo (72%), hisopado nasofaríngeo (63%) e hisopado orofaríngeo (32%)³. Estos hallazgos coinciden con lo reportado por Zou et al. quienes informaron que se detectan cargas virales más altas con muestras obtenidas por hisopado nasofaríngeo cuando se compararon con muestras obtenidas por hisopado orofaríngeo³⁰. Por otro lado, la muestra de esputo tiene un rendimiento adecuado comparado con otras muestras respiratorias, tiene sensibilidad del 72 %, superior al hisopado nasofaríngeo con 62 % como lo muestra Wang, et al⁵. En otro estudio realizado en Wuhan, China muestran que el esputo tiene una tasa significativamente más alta de detección comparado con hisopado faríngeo, 76.9 % y 44.2 % respectivamente. La muestra de esputo debe ser obtenida de manera espontánea y no inducida, esta última por mayor posibilidad de generar aerosoles. Estas son recomendaciones dadas por la Organización Mundial de la Salud.
- Se ha observado una relación directamente proporcional entre la gravedad del cuadro clínico y la probabilidad de tener un resultado positivo de RT-PCR de muestra respiratoria³¹. En caso de que no se pueda obtener una muestra adecuada, se puede contemplar la obtención de esputo

inducido con los elementos de protección adecuados que están indicados en la sección de prevención para aerosoles (en especial uso de mascarilla de alta eficiencia).

- Las pruebas de detección de antígenos se han desarrollado como pruebas rápidas del laboratorio que se pueden realizar en el punto de atención, por su fácil procedimiento y por la rapidez con que se obtiene el resultado; ofreciendo así, la posibilidad de ampliar el acceso a las pruebas y reducir las demoras en el diagnóstico. En esta medida, la OMS recomienda su empleo en una serie de entornos en los que no se disponga de PAAN o estas carezcan de utilidad clínica debido a la tardanza de los resultados, y para apoyar las investigaciones de los brotes²⁰.
- La mayoría de las pruebas rápidas de detección de antígenos del SARS-CoV-2 se basan en un método de inmunodetección de tipo sándwich y emplean un formato de prueba de inmunocromatografía de flujo lateral. Estas pruebas como mínimo, deben tener una sensibilidad $\geq 80\%$ y una especificidad entre $\geq 97-100\%$ ²⁰. En este sentido, diversos estudios han evaluado su rendimiento, en comparación con la prueba molecular, obteniéndose resultados muy diversos, dependiendo del tipo de prueba y las casas comerciales, principalmente respecto a la sensibilidad, con valores muy variables³⁴⁻³⁷. Por lo tanto, cada país debe tener sus propias validaciones secundarias para tener resultados más confiables³⁴. De acuerdo con algunos metaanálisis, los mejores resultados de sensibilidad se observaron en pacientes con cargas virales más elevadas ($ct \leq 25$), normalmente obtenidos en pacientes sintomáticos tempranos (5 a 7 días de la enfermedad) o de 1 a 3 días antes del inicio de los síntomas^{36,37}. Así mismo, en Colombia, se han realizado validaciones secundarias a algunas de estas pruebas bajo la supervisión del Instituto Nacional de Salud. La prueba que obtuvo un mejor rendimiento, mostró una especificidad mayor al 93% en cualquier escenario, mientras que su mayor sensibilidad corresponde a 100% y 92.3% en muestras nasofaríngeas de pacientes asintomáticos y sintomáticos respectivamente, cuando la fecha de inicio de síntomas o de exposición es menor a 11 días^{38,39}.
- De acuerdo con las instrucciones de los fabricantes de la mayoría de las pruebas rápidas para la detección de antígenos del SARS-CoV-2, el espécimen biológico a analizar debe tomarse mediante hisopado nasofaríngeo o nasal²⁰. Sin embargo, se están llevando a cabo estudios para evaluar el rendimiento de estas pruebas cuando se usan otros tipos de muestras, como saliva o líquido bucal, con el fin de ampliar en lo posible, las opciones de uso y facilitar la realización de unas pruebas seguras y eficientes. Es así como Osterman y colaboradores estudiaron una posible influencia del sitio de muestreo para la prueba rápida de detección de antígenos del SARS CoV-2 por inmunocromatografía, y encontraron que los hisopos nasofaríngeos y orofaríngeos tenían cargas virales comparables. Sin embargo, el muestreo en la orofaringe tuvo un efecto negativo leve, pero estadísticamente significativo, sobre la reactividad de esta prueba rápida ($p = 0,039$)⁴⁰.
- La interpretación de los resultados obtenidos con las pruebas rápidas de detección de antígenos del SARS-CoV-2, debe ser analizada cuidadosamente teniendo en cuenta la dinámica de infección y el objetivo por el cual es tomada. Es importante tener en cuenta que, un resultado negativo de una prueba de antígeno no excluye una infección activa por SARS-CoV-2/COVID-19, por lo tanto, se debe hacer una prueba confirmatoria (RT-qPCR) particularmente en pacientes sintomáticos o con alta sospecha de contagio²⁰.
- Aunque las pruebas rápidas de detección de antígenos del SARS-CoV-2, son pruebas fáciles de realizar, deben seguirse rigurosamente las instrucciones recomendadas por el fabricante, prestando la debida atención a la documentación, la ejecución de los pasos dependientes del tiempo o del volumen, las condiciones de almacenamiento, el tiempo de conservación, la gestión del material y las existencias. En consecuencia, la OMS recomienda que los operadores responsables de hacer estas pruebas estén debidamente formados en la recolección de las muestras, las medidas de bioseguridad pertinentes, la realización de la prueba, la interpretación, notificación de los resultados y la gestión de los residuos. Además, deben aplicar las medidas de control de calidad correspondientes²⁰. En Colombia, estos profesionales son los bacteriólogos, microbiólogos, bioanalistas y especialistas en patología clínica. Además, estos profesionales son quienes deben verificar el control de calidad⁴¹.
- Las pruebas serológicas de detección IgM/IgG por diferentes técnicas (ELISA, Inmunocromatográficas o quimioluminiscencia) deben garantizar un rendimiento diagnóstico mínimo con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 90% con márgenes de error del 5%. Estas deben tener una validación con un número considerable de muestras y ser reproducibles en nuestro medio. Es importante tener en cuenta que se requiere que estas pruebas tengan una mayor especificidad con el fin de disminuir la reacción cruzada con otros tipos de coronavirus que circulan en nuestro medio y son causantes de infecciones respiratorias agudas leves.
- Las pruebas serológicas inmunocromatográficas deben garantizar la detección tanto de IgM e IgG a partir de antígenos del virus como la nucleoproteína (N) y la proteína S (spike), con el fin de tener una mayor probabilidad de lograr el diagnóstico. El contar con ambas inmunoglobulinas (IgM e IgG) permite evaluar con mejor precisión el escenario en que nos estamos enfrentando. El estudio de Lei-Liu et al demostró que al realizar siempre los 2 tipos de inmunoglobulinas se logra detectar una mayor cantidad de casos tanto en población confirmada como en población sospechosa²⁹. De igual forma Zhengtu Li et al, demostraron que la frecuencia de positividad de IgM/IgG fue mucho más frecuente comparado a resultados individuales (95% vs 5%)³².
- Las pruebas deben ser confiables, de uso fácil y rápido, cuyo análisis pueda realizarse con muestra de sangre obtenida por punción capilar del dedo. Un estudio realizado

por Zhengtu Li et al. demostró una alta correlación en los resultados de pruebas de detección de anticuerpos de muestras de punción capilar de dedo vs plasma vs sangre venosa en un 100%. Por otra parte, ante la amplia oferta de pruebas en el mercado se deben tener en cuenta variables importantes a la hora de decidir qué prueba serológica usar como son los resultados de validación en otros países y las experiencias de uso descritas^{32,33}.

- Teniendo en cuenta la cinética de la respuesta inmune en pacientes con infección por SARS-CoV-2 se considera que el punto para usar pruebas serológicas son 14 días a partir del inicio de los síntomas. Esto debido a que a partir de ese momento se ha documentado que hasta la mitad de los pacientes infectados ya podrían tener estos anticuerpos, y que al combinar estas pruebas con RT-PCR de SARS-CoV-2 en algoritmos diagnósticos se aumenta la probabilidad de lograr un diagnóstico. Li Guo et al. evaluó el perfil inmunológico de los pacientes con infección por SARS-CoV-2, demostrando que a partir del día 7 de síntomas la mayoría de los casos evidenció un aumento importante de la IgM en un valor que es detectable. De igual forma Lei-Liu et al. demostraron que al combinar la RT-PCR y la medición de inmunoglobulinas se superaba el rendimiento diagnóstico de la RT-PCR como prueba única debido principalmente a un aumento de la sensibilidad al hacer las 2 pruebas en paralelo²⁹⁻³⁴. Este estudio documentó en pacientes infectados mayor porcentaje de positividad cuando se combinaron las pruebas en comparación a resultados individuales de las mismas. Por otra parte, Zhengtu Li et al. describieron que la inclusión de las pruebas serológicas en algoritmos diagnósticos incrementó la sensibilidad a 88% y mantuvo la especificidad de 90%^{32,35}.

En Colombia se han validado cinco pruebas rápidas de anticuerpos IgM/IgG en asintomáticos y sintomáticos entre 8 y 11 días, y luego de 11 días de inicio de los síntomas comparado con RT-PCR (Diagnostic detection of 2019-nCoV by real-time RT-PCR Charité Virology, Berlin, Germany) como estándar de referencia³⁶⁻⁴⁰. Una de ellas "COVID-19 IgG/IgM Duo" configurada por dos casetes separados fue evaluada en 293 muestras, evidenciando un rendimiento inadecuado antes de los 11 días de iniciados los síntomas, sin embargo, después del día 11 de inicio de síntomas se encontró una sensibilidad del 75 % y especificidad del 94 % para IgM, sensibilidad del 83.3 % y especificidad 100 % para IgG. Indicando su utilidad para detectar y descartar casos especialmente para el test de IgG por lo que fue recomendada en este escenario, por otra parte, en pacientes en quienes se desconoce el inicio de síntomas, la prueba fue adecuada para descartar la presencia de anticuerpos, pero su capacidad para confirmar casos, solo se recomendó siempre y cuando se combine con una RT-PCR. El riesgo de falsos negativos se incrementó cuando la prueba se toma antes de los 8 días del inicio de síntomas o cuando se desconoce la temporalidad de estos³⁷.

Se realizó también el análisis de exactitud y concordancia diagnóstica para la prueba "COVID-19 IgG/IgM RAPID TEST DEVICE" en un total de 311 muestras que incluyeron: 120 muestras de sueros negativos históricos, 120 muestras de sueros negativos por RT-PCR, 37 muestras de suero de pacientes asintomáticos con pruebas de RT-PCR positiva y 34 muestras de suero de pacientes sintomáticos con pruebas de RT-PCR positiva. De un total de 191 muestras evaluadas con RT-PCR, 35 muestras fueron positivas para COVID-19 luego de la aplicación de la prueba y 156 muestras fueron clasificados como negativos por la prueba. Los resultados mostraron un rendimiento igualmente bajo en asintomáticos y si el inicio de síntomas es menor a 11 días, con una sensibilidad de 24.3 % y 13.3 % respectivamente; la especificidad entre el 75 y 95 %. Por otro lado, después del día 11 se encontró una sensibilidad del 100 % y especificidad del 95.83 % mostrando así validez y concordancia diagnóstica de la prueba para el diagnóstico de COVID-19. El uso de esta en pacientes sintomáticos y asintomáticos sin reconocimiento de los días desde la exposición no mostró adecuados resultados, y la sensibilidad fue baja a muy baja. La prueba 2019-nCoV IgG/IgM WB Device mostró utilidad solo en pacientes con más de 11 días de iniciados los síntomas, la cual debería realizarse junto con RT-PCR³⁶.

Las últimas dos pruebas cuya técnica es por inmunocromatografía mostraron datos diferentes, "SARS-CoV-2 Antibody Test (colloidal gold immuno-chromatography)"³⁸ mostró rendimiento adecuado para ser realizada con sintomáticos independiente del tiempo de inicio de síntomas como en aquellos con más de 11 días de iniciados los síntomas y por último INNOVITA® 2019-nCoV Ab test (Colloidal Gold) no mostró utilidad en ningún escenario³⁹. En la tabla 1 se mostrarán los resultados de las cinco pruebas. Es importante mencionar que ninguna de las pruebas rápidas mostró rendimiento aceptable en asintomáticos por lo cual no son útiles en este escenario.

El juicio clínico sigue siendo la herramienta más importante en el proceso diagnóstico. De allí que si la sospecha clínica es alta y los resultados de las pruebas no son concluyentes es necesario realizar nuevamente las pruebas, las cuales deben realizarse después de 48 - 72 horas de las primeras con el fin de establecer mejor el escenario.

Tabla 1. Resultado de validación de las cinco pruebas en Colombia

Resultados de exactitud diagnóstica y concordancia de pruebas serológicas frente a RT-PCR								
Prueba	Escenario	Anticuerpo	Sen	Esp	LR (+)	LR (-)	Kappa	Útil para escenario
COVID-19 IgG/IgM Duo	Población sintomática independientemente del inicio de síntomas o exposición	IgM	70.17%	94.0%	11.69	0.31	0.670	Se recomienda su uso combinado con RT-PCR
		IgG	75.43%	100%	NC	0.24	0.796	
	Población sintomática (entre 8 y 11 días de inicio síntomas)	IgM	44.44%	94.0%	7.40	0.59	0.366	No se recomienda*
		IgG	33.33%	100%	NC	0.66	0.478	
	Población sintomática (más de 11 días de inicio síntomas)	IgM	75.00%	94.0%	12.5	0.26	0.713	Se recomienda**
		IgG	83.33%	100%	NC	0.16	0.871	
COVID-19 IgG/IgM RAPID TEST DEVICE"	Población sintomática independientemente del inicio de síntomas o exposición	IgM / IgG	61.76%	95.83%	14.82	0.40	0.629	Se recomienda su uso combinado con RT-PCR
	Población sintomática (entre 8 y 11 días de inicio síntomas)	IgM / IgG	13.33%	95.83%	3.20	0.90	0.120	No se recomienda*
	Población sintomática (más de 11 días de inicio síntomas)	IgM / IgG	100 %	95.83%	24.00	0.00	0.863	Se recomienda**
2019-nCoV IgG/IgM WB Device	Población sintomática independientemente del inicio de síntomas o exposición	IgM	54.4%	99.0%	54.4	0.46	0.589	No es útil
		IgG	59.0%	99.0%	59.6	0.40	0.640	
	Población sintomática (entre 8 y 11 días de inicio síntomas)	IgM	22.2%	99.0%	22.2	0.78	0.305	No es útil*
		IgG	22.2%	99%	22.2	0.78	0.305	
	Población sintomática (más de 11 días de inicio síntomas)	IgM	60.41%	99.0%	60.4	0.39	0.650	Es útil combinado con RT-PCR**
		IgG	66.6%	99.0%	66.6	0.33	0.715	
INNOVITA® 2019-nCoV Ab test (Colloidal Gold) Inmuno-cromatografía	Población sintomática independientemente del inicio de síntomas o exposición	IgM	45.6.%	100%	N.C.	0.54	0.517	No es útil
		IgG	43.8%	100%	N.C.	0.56	0.499	
	Población sintomática (entre 8 y 11 días de inicio síntomas)	IgM	11.11%	100%	N.C.	0.88	0.187	No es útil*
		IgG	22.2%	100%	N.C.	0.77	0.344	
	Población sintomática (más de 11 días de inicio síntomas)	IgM	52.08%	100%	N.C.	0.47	0.595	No es útil
		IgG	49.7%	100%	N.C.	0.52	0.554	
SARS-CoV-2 Antibody Test (colloidal gold immuno-chromatography)	Población sintomática independientemente del inicio de síntomas o exposición	IgM	87.%	89.0%	7.97	0.13	0.756	Es útil solo combinada con RT-PCR
		IgG	82.4%	87%	6.34	0.20	0.687	
	Población sintomática (entre 8 y 11 días de inicio síntomas)	IgM	55.5%	89.0%	5.05	0.49	0.33	No es útil*
		IgG	22.2%	87%	1.70	0.89	0.071	
	Población sintomática (más de 11 días de inicio síntomas)	IgM	93.75%	89.0%	8.5	0.07	0.79	Es útil combinada con RT-PCR**
		IgG	93.7%	87%	7.2	0.71	0.766	

NC: No calculable

*Probable no circulación de anticuerpos en sangre. Coincide con la literatura sobre generación de anticuerpos posterior al día 9, con mejor rendimiento después del día 14;

**Probable circulación de anticuerpos en sangre, por lo que su detección es recomendable

Elaborado a partir de (36-40).

¿Es comparable la detección por RT-PCR de SARS-CoV-2 en muestras de saliva versus el hisopado nasofaríngeo?

La propagación de SARS-CoV-2/COVID-19 en todo el mundo, ha requerido del desarrollo de métodos diagnósticos que permitan de forma rápida y precisa el diagnóstico de la infección. De esta manera, las pruebas diagnósticas que detectan tempranamente la enfermedad han permitido plantear intervenciones en salud tales como el aislamiento, la cuarentena y manejo clínico apropiado de los pacientes. Es clave lograr que las pruebas de diagnóstico viral tengan una adecuada recolección de la muestra y disponibilidad de un análisis rápido y preciso con métodos de laboratorio. El estándar de oro actual para el diagnóstico molecular de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR) para la detección cualitativa y cuantitativa de ácidos nucleicos virales⁵¹. En el momento actual de pandemia es importante lograr la detección del virus en muestras alternativas, certeras y seguras que contribuyan al diagnóstico de la enfermedad, y que impliquen la mayor facilidad en su toma y el menor riesgo posible para los pacientes y el personal de la salud. La toma de muestras por hisopado nasofaríngeo o en garganta tienen el riesgo de inducir tos o estornudos, con el consecuente riesgo de generación de aerosoles. Sin contar, que son procedimientos incómodos y en ocasiones con dolor asociado. Ante esto, se ha buscado evaluar la posibilidad de realizar las pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2 en saliva. Las ventajas del empleo de este método son: que es menos invasivo, más económico, con menos uso de insumos para toma de la muestra y menor necesidad de personal entrenado con la posibilidad de recolección en casa, lo que minimiza el riesgo de contaminación cruzada⁵². Los métodos de recolección de esta saliva deben estar estandarizados y procesarse en las primeras 48 horas luego de la toma⁵³.

Un estudio reportó reducción de costos por la muestra tomada de saliva; de 8,24 dólares por 100 muestras de saliva vs. 104,87 dólares por 100 muestras de hisopado nasofaríngeo⁵⁴. En uno de los estudios reportados al inicio de la pandemia, se evidencia que las cargas virales más altas detectadas en saliva se encuentran en la primera semana del inicio de los síntomas con posterior descenso progresivo⁵⁵, de igual forma Tan SY, et al, lo demuestran en su estudio⁵⁶. Otro estudio realizado en Japón, que comparó varios métodos moleculares y uno de antígeno en saliva, encontró que la recolección de saliva realizada por los mismos pacientes fue útil para los métodos moleculares, mostrando una sensibilidad del 50,5% al 81,6% dependiendo del método utilizado y con una sensibilidad más alta en los primeros 9 días de la enfermedad (65% al 93%), la sensibilidad de la prueba de antígeno en saliva fue de tan solo el 11%⁵⁷. En el metaanálisis que incluyó 5 estudios en el análisis cuantitativo, encontró una sensibilidad del 91% (80-99%) para la muestra de saliva; en el análisis cualitativo evidenciaron que la especificidad en general es alta, pero la concordancia en ocasiones variable,

mostrando en algunas ocasiones pruebas de saliva positivas con estudio de hisopado nasofaríngeo negativo⁵⁸.

Los reportes en pediatría son limitados y al evaluar los estudios que incluyeron población menor de 18 años se encontró que la saliva es una muestra adecuada para hacer diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes sintomáticos, con una sensibilidad un poco menor (87%–98%) que el hisopado nasofaríngeo, pero sin distinciones entre el tiempo de inicio de síntomas ni la severidad de los mismos al ser comparada con otros métodos diagnósticos, aunque al igual que otros métodos diagnósticos la sensibilidad es menor en los estadios tempranos (1–5 días). No existen estudios en población neonatal, pero hay reportes de caso donde se ha aislado RNA del SARS-CoV-2 en saliva, sin embargo, hasta el momento no se ha demostrado su utilidad como método diagnóstico en este grupo de pacientes. Las ventajas de usar saliva es que los niños pueden recolectar su propia muestra con facilidad y depositar de manera simple en un recipiente estéril, reduciendo la necesidad de un profesional de la salud, los riesgos de infección cruzada, los tiempos de recolección del espécimen y los costos. Es importante tener precauciones especiales con los niños menores de 5 años ya que pueden tener dificultades con la toma de la muestra al no seguir instrucciones de manera adecuada, por lo que se sugiere realizar aspirado nasofaríngeo en estos niños⁵⁹⁻⁶³.

De acuerdo con el reciente metaanálisis publicado en la revista de la Asociación Médica Estadounidense (JAMA, por sus siglas en inglés)⁶⁴, encontró una sensibilidad del 83,2% y especificidad del 99,2% en muestras de saliva para amplificación de ácidos nucleicos para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, en pacientes ambulatorios con síntomas leves, comparado con el aspirado nasofaríngeo convencional. Dada la facilidad de obtención de muestras y la mayor comodidad del paciente, podría considerarse adoptar la saliva como su primera opción de muestra, especialmente en los programas de detección masiva, dado que la saliva puede ser almacenada y transportada por 48 horas a temperatura ambiente. La prueba de saliva probablemente representa la opción más práctica porque evita los inconvenientes, molestias y experiencia técnica requerida para las muestras por aspirado nasofaríngeo y se podría utilizar en poblaciones especiales como niños o personas en cuarentena o en personas con contraindicación para la muestra por aspirado nasofaríngeo. Aún no hay precisión del diagnóstico por esta técnica para poblaciones hospitalizadas o con infección grave por SARS-CoV-2/COVID-19⁶⁴.

En conclusión los resultados para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 por PCR en saliva son buenos, con niveles de sensibilidad aceptables comparándolos con el hisopado nasofaríngeo, con menos costos y facilidad en la toma de la prueba, por lo que este método diagnóstico se puede implementar siempre y cuando se utilice una adecuada técnica de recolección de la muestra, un adecuado sistema de preservación de esta y el uso de ensayos validados para el procesamiento en saliva^{65,66}.

Las siguientes son las características para la recolección de la muestra de saliva:

- Técnica de salivación: saliva no estimulada
- Preparación del paciente: no ingerir bebidas, alimentos, realizar higiene oral o enjuagues bucales 30 minutos antes
- Volumen de la muestra: mínimo 2 ml
- Medio de transporte: ninguno
- Recipiente: estéril de boca ancha con tapa de sellado hermético
- Tiempo de procesamiento después de la toma: 48 horas máximo
- Manipulación de la muestra: igual al hisopado
- Consistencia viscosa: diluir en un buffer o solución de lisis
- Almacenamiento: desde -80°C hasta 4°C

¿Cuándo se deberían usar los paneles respiratorios de detección molecular que incluyen SARS-CoV-2 en pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

La coinfección de 2 o más virus respiratorios es poco frecuente en pacientes adultos⁴¹ y cuando esta se presenta se asocia a un incremento en el riesgo de complicaciones y de la estancia hospitalaria⁴². La prevalencia de coinfección es variable en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, sin embargo, en pacientes no sobrevivientes puede ser mayor al 50%. Los copatógenos que se encuentran son bacterias, tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *Acinetobacter baumannii*; *Candida sp* y *Aspergillus flavus*; y virus tales como influenza, coronavirus, rinovirus/enterovirus, parainfluenza, metapneumovirus, virus de influenza B y virus de inmunodeficiencia humana⁴³.

Lin D. et al. en un estudio de 186 pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en Shen-zhen, China; encontraron coinfección de SARS-CoV-2/COVID-19 con otros virus respiratorios en 6 de estos pacientes (3.2%) e infección por otros virus respiratorios en 18 pacientes (9.7%) empleando RT PCR multiplex (Kit de detección rápida multiplex 2.0, Uni-MEDICA Tech, Shenzhen) que puede detectar simultáneamente 15 patógenos respiratorios incluido SARS-CoV-2 y comparándolo con el resultado de la prueba del National Kit de GeneDx autorizado en el país, se encontró que el total de los individuos detectados por el método GeneDx⁸⁸ también fueron detectados por la RT PCR multiplex⁴⁴. De esta manera se encuentra por primera vez la coinfección del SARS-CoV-2/COVID-19 con otros patógenos respiratorios en un grupo de pacientes.

Attwood et al. también realizan la evaluación del rendimiento clínico de PCR multiplex respiratorio de AusDiagnostics que incluye SARS-CoV-2, comparándola con RT PCR del laboratorio de referencia estatal en Australia. Encontraron buena concordancia con el laboratorio de referencia estatal por lo que se realiza la implementación de esta PCR multiplex en 7.839 muestras respiratorias de las cuales en 127 se detectó SARS-

CoV-2, esto tuvo una concordancia con el laboratorio estatal del 98.4%, con lo cual se encuentra que RT PCR multiplex AusDiagnostics es confiable para la detección de SARS-CoV-2⁴⁵.

Por lo tanto, se debe tener un alto índice de sospecha de coinfección entre los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y no se debe descartar la coinfección al diagnosticar la infección por SARS-CoV-2/COVID-19⁴³.

Una revisión sistemática reciente encontró 14 estudios de frecuencia de coinfección en neumonías por SARS-CoV-2/COVID-19 y encontró variación importante en la frecuencia dependiendo del sitio geográfico⁴³.

De esta manera puede ser útil el uso de la RT PCR multiplex en el escenario clínico para establecer el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y detección temprana de la coinfección viral o bacteriana con el objetivo de lograr una intervención temprana de las causas tratables de infección.

Recomendaciones

- Se recomienda la realización de RT-PCR de SARS Cov2/COVID-19 para hacer diagnóstico de COVID19 a personas sintomáticas.

Fuerte a favor

- Se recomienda la realización de una segunda prueba de RT-PCR a las 72 horas (según disponibilidad), en pacientes con la primera prueba negativa con alta sospecha de neumonía por SARS Cov2/COVID 19

Fuerte a favor

- Se recomienda la realización de RT-PCR de SARS-CoV-2/COVID-19 a muestras de esputo, aspirado nasofaríngeo, orofaríngeo, aspirado traqueal o hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo, o dos muestras de hisopado según disponibilidad de hisopos.

Fuerte a favor

- Se recomienda el no uso del esputo inducido por el alto riesgo de formación de aerosoles

Fuerte en contra

- Se recomienda considerar la muestra de saliva como una alternativa viable para detectar SARS-CoV-2/COVID-19, en pacientes sintomáticos y asintomáticos.

Fuerte a favor

- Se recomienda antes del día 10 de síntomas realizar pruebas moleculares (RT-PCR), para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19

Fuerte a favor

- Se recomienda antes del día 10 del inicio de los síntomas y en estudios de contactos asintomáticos a los 7 días de exposición, realizar pruebas rápidas para la detección

de antígenos, para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19, en lugares en los que no se disponga de RT-PCR o cuando estas carezcan de utilidad clínica debido a la tardanza de los resultados

Fuerte a favor

- Se recomienda después del día 10 de síntomas realizar pruebas moleculares (RT-PCR), si estas son negativas realizar al día 14 pruebas de detección de IgM/IgG (ELISA o Inmunocromatográficas). En este escenario sería un caso probable de infección por SARS-CoV-2

Fuerte a favor

- Se recomienda realizar paneles respiratorios de detección molecular (Paneles de microorganismos respiratorios) que incluyen SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 como alternativa diagnóstica, si está disponible y protocolizada en la institución de salud.

Fuerte a favor

Punto de buena práctica:

- Se considera que la mejor muestra es el aspirado traqueal seguido de nasofaringeo.
- En caso de tomar dos muestras de hisopado, usar hisopos independientes, los hisopos deben ir embalados en un solo medio de transporte.
- En caso de tomar hisopado nasofaríngeo hacerlo por ambas fosas nasales.
- En muestras de saliva es importante tener precauciones especiales con los niños menores de 5 años, personas con problemas neurológicos o aquellos que no colaboren con la toma de la muestra, ya que la prueba puede perder sensibilidad y generar falsos negativos. En esta población es preferible realizar aspirado o hisopado nasofaríngeo.
- El uso de pruebas rápidas para la detección de antígenos de SARS-CoV-2 deben ser realizadas en muestras de hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo atendiendo las normas de bioseguridad.

IV. 2 ¿Se deberían usar pruebas moleculares en el paciente asintomático con contacto positivo?

En el estudio de contactos el objetivo principal es la identificación de las personas que tienen la infección de manera temprana y que no tienen síntomas, por lo tanto, la única posibilidad de establecerlo es a través de una prueba de laboratorio.

Para el control de la infección es esencial el conocimiento del periodo de incubación (tiempo transcurrido entre el momento de la exposición al agente infeccioso y la aparición de signos y síntomas de la enfermedad) para la orientación acerca del tiempo de aislamiento⁴⁶. Guan et al. estimaron una mediana del periodo de incubación para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 de 3 días y hasta 24 días⁴⁷. Por lo que existe la posibilidad de transmisión durante el periodo de incubación en pacientes asintomáticos.

En el estudio realizado por Ruiyun L. et al., se llevó a cabo una estimación de la prevalencia y el contagio por SARS-CoV-2 no documentados en China utilizando un modelo de meta población dinámica en red e inferencia bayesiana, para inferir características epidemiológicas críticas asociadas con el SARS-CoV-2, incluida la fracción de infecciones no documentadas y su contagio. Se estimó que el 86% de todas las infecciones eran no documentadas (IC 95%: [82% –90%]) antes de las restricciones de viaje del 23 de enero de 2020. Las infecciones no documentadas fueron la fuente de infección para el 79% de los casos documentados⁴⁸. Además, se ha encontrado que el SARS-CoV-2 puede transmitirse en la etapa final del periodo de incubación⁴⁹. En los pacientes asintomáticos las pruebas de detección de anticuerpos IgM / IgG permiten realizar una evaluación retrospectiva de la tasa de infección. Existen varios ensayos (tanto pruebas rápidas como ELISA) disponibles para la detección de anticuerpos IgM / IgG para la detección de SARS-CoV-2. Sin embargo, la utilidad de este tipo de pruebas puede estar muy limitado por la reactividad cruzada con otros coronavirus y que pueden hacer difícil la interpretación de resultados⁵⁰.

De acuerdo con la cinética de anticuerpos estos solo aparecen luego de 10 días de la infección y en el periodo presintomático (que es contagioso) solo es posible establecer la infección a través de la detección del virus. En este escenario las pruebas moleculares surgen como la única alternativa⁵¹. Sin embargo, el corto tiempo de la pandemia no permite establecer la trayectoria completa de los anticuerpos. En el estado actual del conocimiento la única prueba que permite la detección de personas asintomáticas con posibilidad de transmisión son las de técnicas moleculares⁵².

Sin embargo, el tamizaje de pacientes asintomáticos representa un costo económico alto donde las medidas de aislamiento de casos en el domicilio surgen como estrategia viable en este momento⁵³.

Por lo tanto, a favor de pruebas moleculares se tiene: la prueba RT PCR es la que permite identificar los individuos con infección en su inicio; en contra: el costo y la oportunidad en entrega de resultados que es clave.

¿Cual es la utilidad de las pruebas (serológicas) en el paciente asintomático con contacto positivo?

El comportamiento epidemiológico de la infección por SARS-CoV-2 ha demostrado su alta transmisibilidad, con un impacto rápido sobre grupos poblacionales grandes; las medidas de contención y mitigación han llevado a el aislamiento masivo de personas y además derivado de los procesos de contacto y contagio a medidas estrictas de cuarentena, que han afectado también a trabajadores de actividades laborales que se consideran críticas o esenciales en estas circunstancias. Así mismo, el individuo asintomático infectado, presintomático, o con síntomas, podría ser fuente de transmisión si no se somete a aislamiento^{54,55}.

Las pruebas serológicas permiten la identificación de anticuerpos contra antígenos del virus como la nucleoproteína y la proteína S (spike) a partir de la respuesta inmunológica del individuo, son útiles para evaluar la seroprevalencia de enfermedades infecciosas de manera retrospectiva tras las fases epidémicas iniciales³³⁻³⁴.

Guo Li et al. evaluaron en dos cohortes una prueba de detección de IgA, IgM e IgG utilizando la proteína viral de la nucleocapside recombinante a través de un método de ELISA. Se recolectaron 208 muestras de plasma, de 82 casos confirmados por qPCR y 58 casos probables con prueba PCR negativa. En los casos considerados como confirmados la tasa de detección de IgM fue del 75,6% y en los probables 93,1%, el tiempo medio de detección de la IgM tras el inicio de síntomas fue de 5 días (IQR 3-6) y de 14 días para IgG (IQR 10-18). Al combinar la detección de IgM por ELISA con PCR la tasa de detección se elevó al 98,6%³⁴.

Long Q, Deng H et al. evaluaron a través de un estudio multicéntrico de 285 pacientes y un seguimiento adicional de una cohorte de 63 pacientes en un único centro la progresión de la respuesta de anticuerpos, con una cohorte de 52 casos sospechosos y 164 contactos estrechos para evaluar igualmente el comportamiento de los anticuerpos⁴. Utilizaron un inmunoensayo doble sándwich para detección de IgM e IgG, con antígenos recombinantes para la nucleoproteína y la proteína "spike" del SARS-CoV-2, con un análisis en quimioluminiscencia magnética. Encontraron IgG positiva en el 100% de los casos cerca de los 20 días del inicio de síntomas, el tiempo promedio de seroconversión tanto de la IgG como la IgM se ubicó a los 13 días del inicio de los síntomas. Utilizando el criterio de seroconversión de IgG o aumento de >4 veces en los títulos de IgG en muestras secuenciales se diagnosticó el 82,9% de los pacientes³³. Se utilizó también la prueba en un grupo de 164 contactos estrechos, dentro de estos 148 casos no tenían síntomas y tenían RT-PCR negativa, los 16 que adquirieron RT PCR positiva fueron confirmados por la prueba serológica y 7 contactos negativos en la prueba molecular fueron positivos en la serológica, lo que indica para esta cohorte de seguimiento que el 4,3% de los contactos estrechos infectados no eran identificados por la PCR. La tasa de infectados asintomáticos se calculó en 6,1% en esta cohorte³³.

El estudio de Liu L-Liu W-Zheng Y et al. evaluó 238 pacientes consecutivos con la aplicación de una prueba de IgM/IgG ELISA y de RT PCR, encontrando en 194 muestras de suero una tasa de positivos de 81,5% mientras la PCR se informó como positiva en el 64,3%. No se observó diferencia significativa de la prueba serológica positiva en los pacientes confirmados (83,0%, 127/153) contra los casos sospechosos (78,8%, 67/85). Se interpreta en esa dirección que los pacientes con sospecha clínica que tenían PCR negativa si estaban infectados. En el grupo de muestras procedentes de donantes sanos no se identificaron positivos²⁹.

La temporalidad con respecto al inicio de los síntomas demostró como la PCR tiene un mejor rendimiento diagnóstico entre los primeros 5 días del inicio de síntomas, pero las pruebas de anticuerpos mejoraban su sensibilidad a partir del día 11. Dejando la ventana de los 6-10 días del inicio de los síntomas para considerar la combinación de la PCR y anticuerpos.

Kai-Wang To K, et al. realizaron un estudio de cohorte en dos hospitales en Hong Kong, incluyendo pacientes con confirmación de infección por SARS-CoV-2, en total 23 para evaluar de manera seriada cargas virales en sangre, orina, saliva de orofaringe posterior por autorecolección e hisopados rectales, acompañadas de niveles de anticuerpos contra la nucleoproteína interna (NP) y el receptor de unión a la proteína espiga (*surface spike proteína receptor binding domain-RBD*) por EIA. Observaron cargas virales más altas en muestras autorecolectadas de saliva dentro de la primera semana desde el inicio de síntomas que caían progresivamente, con un solo paciente manteniendo PCR positiva después de 25 días del inicio de síntomas. Se dispuso de muestras séricas de 16 pacientes con 14 días o más desde el inicio de síntomas, encontrando seropositividad en el 94% para IgG anti NP, 88% IgM anti NP, 100% anti RBD IgG y 94% anti RBD IgM⁵⁶.

Wölfel R et al. evaluaron el curso virológico en 9 pacientes con enfermedad leve de un cluster de pacientes en Alemania, con seguimiento por PCR, prueba de ELISA para IgM e IgG y cultivos virales; consistente con hallazgos de otros estudios encontraron concentraciones más elevadas de RNA viral en las muestras iniciales, sin embargo en el aislamiento viral por cultivos observaron como había recuperación del virus en el 16,66% de los hisopados y 83,33% de los esputos en la primera semana, pero no se obtuvo nuevo aislamiento viral en ninguna muestra después del día 8, a pesar de que la carga viral seguía siendo alta. También se observó seroconversión en el 50% de los pacientes a partir del día 7 y de la totalidad de estos a partir del día 14¹⁸.

Recomendaciones

- Se recomienda el empleo de pruebas moleculares para el estudio de contactos asintomáticos dentro de los 7 a 14 días del contacto.

Fuerte a favor

- Se sugiere realizar pruebas serológicas IgG a personas con contacto estrecho con caso confirmado de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que tengan RT-PCR negativa o que se capten después del día 14 de contacto.

Débil a favor

- En personas con contacto estrecho no protegido, que presentan síntomas durante los 14 días iniciales de cuarentena se recomienda seguir algoritmo diagnóstico e independiente del resultado mantener el aislamiento hasta que complete al menos 10 días contados desde el inicio de síntomas y 72 horas de resolución de la fiebre y mejoría de síntomas respiratorios.

Fuerte a favor

- Se sugiere en personas con contacto estrecho no protegido que presenten síntomas y PCR negativa, considerar realizar pruebas de anticuerpos después de 11 a 14 días del inicio de síntomas para descartar el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Débil a favor

IV.3 ¿Cuáles son los exámenes de apoyo para un paciente con sospecha de infección por SARS-CoV-2 /COVID-19?

En las diferentes series de casos en China se ha observado que la distribución porcentual de la gravedad del proceso infeccioso ha sido 81-85% síntomas leves, 10-12% síntomas moderado a graves y 3 – 5% curso crítico. Al evaluar la probabilidad de que un caso curse con un cuadro grave a crítico, quien al ingreso se encuentre sin alteración de los signos vitales, sin factores de riesgo para gravedad (Edad > 60 años, Diabetes Mellitus, Cardiopatía de cualquier tipo, EPOC, Neumopatía estructural e inmunosupresión) y sin desaturación (realizado por pulso oximetría), se considera muy bajo; motivo por el cual no requiere estudios de extensión. Esto con el fin de evitar congestionamiento de los servicios de salud, y lograr dar prioridad de atención a pacientes con estado clínico más grave⁵⁷⁻⁵⁸.

En los estudios de Young et al., Huang et al. y Guan et al. se evidenció que la presencia de Linfopenia (<1000 cel.), neutrofilia (>10.000 cel.), LDH elevada (>350 UI/L), PCR elevada (>10 mg/dl), Dímero D (> 1 mg/ml), elevación de bilirrubinas (Bilirrubina total), transaminasas, azoados y troponinas son marcadores de mal pronóstico. Esto debido a que los pacientes con curso grave y crítico presentaron con mayor frecuencia estas variables alteradas, con frecuencias que hasta duplicaban las de los pacientes sin gravedad. Dentro de la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 se evidencia que al parecer las células diana de este virus son aquellas que tienen altos niveles de receptores de ACE-II (neumocitos, células del miocardio y endotelio) explicando los fenómenos subsecuentes como son la lesión alveolar (elevación LDH), Miocarditis (Elevación de Troponina y alteraciones del EKG) y micro trombosis (elevación del Dímero-D), esta última alteración ocasiona disfunción renal y hepática⁵⁷⁻⁵⁹.

En relación con la Proteína C reactiva se ha observado que en pacientes infectados por coronavirus (SARS-CoV y SARS-CoV-2) tiene un curso peor si se documentan niveles altos de proteína C reactiva. Algunos estudios de brotes pasados por SARS-CoV mostraron que niveles superiores de PCR > 30 mg/L implican un mayor riesgo e UCI y muerte situación similar a lo descrito en escenarios de infección por influenza H1N1 del 2009. Se considera que la elevación de PCR es un marcador de inflamación y mayor daño celular lo cual estaría en directa relación con la gravedad⁶⁰⁻⁶⁴.

En los estudios de Young et al., Huang et al. y Guan et al. también se observó que los pacientes con curso más grave requirieron al ingreso mayores niveles de oxígeno suplementario,

permitiendo de esta manera predecir que a mayor trastorno de la oxigenación mayor gravedad. Además, se observó que en las fases iniciales de los pacientes con curso más grave, algunos presentaron algún grado de hipoxemia sin síntoma asociado, motivo por el cual sería un marcador de predicción. De igual forma dentro de las guías de manejo del paciente con neumonía y sepsis, es necesario realizar escalas de predicción de mortalidad que nos permitan clasificar rápidamente a los pacientes y poder establecer conductas terapéuticas. Dentro de las escalas sugeridas esta SOFA (por sus siglas en inglés *Sequential Organ Failure Assessment*) que requiere de información de oxigenación y es una escala con buen rendimiento.

Por otra parte, en estudios realizados en neumonía adquirida en la comunidad y neumonía asociado a ventilador se documenta que la mejoría en los índices de oxigenación es un marcador de buen pronóstico y de recuperación. Motivo por el cual se debe hacer seguimiento durante el tratamiento y evolución de los casos^{65,66}.

La presencia de coinfección SARS-CoV-2/Bacteria no es frecuente, pero si se ha documentado en brotes de otros virus respiratorios.

Teniendo en cuenta que poder diferenciar entre infección viral vs bacteriana clínicamente es difícil, y que las anomalías en los exámenes de laboratorio de extensión no tienen el poder suficiente para discriminar estos escenarios, se considera que en pacientes con curso grave y crítico se deben plantear estudios para evaluar la coinfección bacteriana, con el fin de dirigir el tratamiento antimicrobiano. Si bien el rendimiento del hemocultivo no es alto, es una herramienta de uso universal en el diagnóstico y tratamiento de pacientes infectados⁶⁷.

Por último, desde años atrás se ha descrito a la LDH como marcador de daño alveolar en infecciones por SARS-CoV, MERS-CoV, Influenza H1N1; esta situación no es ajena a la infección por SARS-CoV-2. En un estudio por SARS-CoV de Wang et al. en el 2004 se documentó un aumento de OR de mortalidad de 1,132 por cada 100 UI/L por encima de 150 UI/L. En estudios de Influenza H1N1 se documentó que a mayores niveles de LDH mayor mortalidad asociada. Teniendo en cuenta el estudio Wang et al., se consideró que con un nivel de LDH > 350UI/L se tiene una mortalidad asociada lo suficientemente alta para considerar marcador de mal pronóstico, paciente de alto riesgo y vigilancia intrahospitalaria^{62,66}.

Recomendaciones

- Se recomienda no solicitar exámenes de apoyo en ausencia de alteración de signos vitales o de la oxigenación y sin factores de riesgo.

Fuerte en contra

- En pacientes con alteración de signos vitales de la oxigenación y/o con factores de riesgo, con sospecha de infección o infección confirmada por SARS-CoV-2, se re-

comienda la realización de hemograma, Proteína c reactiva, enzimas hepáticas, bilirrubinas, función renal, LDH, CK, troponinas, EKG y dímero D para definir criterio de gravedad y definir hospitalización.

Fuerte a favor

- Se recomienda solicitar gases arteriales al ingreso al servicio de hospitalización y en el seguimiento del paciente con infección por SARS-CoV-2 en el contexto de índices de oxigenación y score de severidad (CURB 65, qSOFA, SOFA).

Fuerte a favor

- Se recomienda realizar hemocultivos en pacientes con enfermedad grave que presentan SDRA, sepsis o choque séptico.

Fuerte a favor

- Se sugiere que un nivel de LDH > 350 ui/L en paciente con sospecha o infección confirmada por SARS-CoV-2 con factores de riesgo permite definir necesidad de hospitalización

Débil a favor

IV.4. ¿Cuál es la utilidad de cada uno de los exámenes de apoyo para un paciente con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Los pacientes infectados por diferentes coronavirus que se han descrito (SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2) tienen en común la presencia de linfopenia, pero un valor de linfocitos por debajo de 700 células se considera de mal pronóstico. Esto debido a que, en los estudios de Young et al., Huang et al. y Guan et al. se documentó una mayor frecuencia de valores muy bajos de linfocitos en pacientes graves y críticos. Por otra parte, en el estudio del 2004 de Wang et al. se mostró un OR de 0.66 por cada 100 linfocitos de aumento. En estos mismos estudios se documentó la presencia de trombocitopenia, independiente de su severidad, en pacientes con curso grave y crítico. En relación con la neutrofilia su valor está con base a estudios del brote de SARS-CoV donde se documentó que valores por encima de 10.000 tiene un OR de 1.28 (IC 95% 1.04-1.57) para mortalidad^{57,59,61}.

Por otro lado, en infecciones por SARS y MERS-CoV informes previos muestran que la lesión renal aguda (IRA) se desarrolló en 5% a 15% de los casos y tuvo una tasa de mortalidad alta (60% -90%). Al inicio de la epidemia en China informes mostraron incidencia entre el 3 y el 9 % de lesión renal aguda luego que fue confirmada infección por COVID-19^{21,32}. Estudios recientes muestran una frecuencia mayor de deterioro de función renal hasta en el 15 %, como también proteinuria y hematuria en el 44%⁶¹.

La lesión renal aguda se comportó como factor independiente de mortalidad durante la hospitalización, sugiriendo que la detección temprana puede ayudar a mejorar el pronóstico⁶⁹.

La procalcitonina es un biomarcador utilizado inicialmente para orientar una probable etiología infecciosa bacteriana respecto a una etiología viral. Fue aprobada por la FDA (por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) para guiar el inicio y duración de una terapia antimicrobiana en infecciones respiratorias del tracto inferior. Los estudios realizados para evaluar el desempeño de este biomarcador en el ajuste de antimicrobianos en neumonía han mostrado resultados variables, y la mayoría han sido realizados en población pediátrica. Para evaluar la evidencia disponible del uso de procalcitonina en neumonía adquirida en la comunidad, se realizó el metaanálisis liderado por Ishan Kamat, donde se encontró que los resultados de procalcitonina en neumonías virales o bacterianas son inespecíficos (sensibilidad 0.55 (IC 95%.37-.71; I2 = 95.5%) especificidad 0.76 (95% IC, .62-.86; I2 = 94.1%)), por lo que se considera que la prueba no muestra un desempeño adecuado en la orientación de una probable sobreinfección bacteriana y no aporta para tomar decisiones de cambio terapéutico⁷⁰.

El metaanálisis realizado a partir de 4 estudios en pacientes con COVID-19 severo, encontró que la procalcitonina en la mayoría de los casos presentó un valor mayor a 0.5 ng/ml, sin embargo, en dicha población con severidad, todos los reactantes de fase aguda presentaron cambios significativos, lo cual hace que el aporte de esta prueba para realizar un cambio en el abordaje terapéutico sea mínimo⁷¹.

Finalmente, en las infecciones de tracto respiratorio inferior, la instauración de un tratamiento oportuno, direccionado de forma adecuada, puede generar un impacto favorable en el desenlace clínico de los pacientes. Los resultados de estudios microbiológicos estándar (cultivos) tardan 48 a 72 horas. Dada la severidad y la mortalidad asociada a la neumonía en presentaciones graves, la realización de una prueba diagnóstica que pueda discriminar diferentes agentes etiológicos, entre bacterianos y virales, puede modificar el tratamiento y de esta forma el pronóstico de los pacientes. En un estudio realizado en Korea en muestras respiratorias de aspirado traqueal y esputo, la PCR múltiple mostró respecto al cultivo una sensibilidad de 98.5% y una especificidad de 76.5% en la identificación de etiología bacteriana. Dada la probabilidad de coinfección con virus como influenza, o de desarrollo de complicaciones como neumonía post viral (definida como neumonía bacteriana en un paciente con infección respiratoria viral) por microorganismos como *Staphylococcus aureus* o bacilos gram negativos como *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.* *Pseudomonas spp.* (más frecuentemente documentados posterior a neumonías por Coronavirus, Metapneumovirus y Virus Sincitial Respiratorio), se sugiere acorde a la disponibilidad del recurso, la realización de una prueba de PCR múltiple que permita identificar esta condición y de esa manera evaluar la necesidad de ajustes al tratamiento⁷²⁻⁷⁴.

¿Qué pruebas diagnósticas deben tenerse en cuenta durante la atención del paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave?

La infección por SARS-CoV-2/COVID-19 presenta compromiso predominante a nivel respiratorio, con afectación grave pulmonar; los estudios han documentado un gran número de sistemas afectados, ocasionando un pronóstico negativo del paciente infectado que aumenta la variabilidad de cuadros clínicos que el paciente puede presentar al momento de consultar¹⁰⁰. Debido a este compromiso sistémico, es fundamental que el profesional de la salud no solo tenga en cuenta los diferentes cuadros clínicos, sino como identificarlos y darles seguimiento para establecer el pronóstico del paciente. Se ha observado que aquellos pacientes que presentan compromiso de otros órganos diferentes al sistema respiratorio, tienen mayor probabilidad de desarrollar un cuadro grave y requerir manejo intrahospitalario^{100,101}; debido a esto, se considera necesario en el paciente con plan de manejo intrahospitalario, monitorizar síntomas y signos que sugieran compromisos de otros órganos diferentes al pulmón. A continuación, se describe someramente el compromiso de diferentes órganos y como deben estudiarse:

- **Sistema Nervioso Central:** en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se ha identificado una variabilidad de síntomas neurológicos (102). La anosmia por ejemplo, que se considera un síntoma leve, puede ser secundario a 2 fenómenos, por una parte la lesión de las cilias olfatorias a nivel de la mucosa nasal y por otra, a un compromiso de los nervios del bulbo olfatorio y a nivel del centro olfatorio del lóbulo frontal (encefalitis)(103). La encefalitis descrita previamente puede tener un mayor compromiso con cuadro catastrófico de encefalopatía, síndrome convulsivo, y grandes complicaciones como edema cerebral (104). Con el fin de establecer este diagnóstico se deben solicitar RNM magnética cerebral contrastada que permita establecer el compromiso encefálico, estudio de LCR y PCR de microorganismos que ocasionen encefalitis (HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, Enterovirus) en LCR.

Otra forma de compromiso del sistema nervioso central, que representa un desenlace catastrófico en el pronóstico del paciente, es la presencia de eventos cerebro-vasculares (puede comprometer todos los territorios cerebrales y su magnitud puede ser variable), no solo como un cuadro inicial con sospecha de infección por este beta-coronavirus, sino como una complicación que se puede presentar en un paciente ya infectado^{105,106}. Los estudios por considerar cuando se sospecha esta complicación son el TAC de cráneo simple como una medida rápida e inicial y la RNM cerebral contrastada que permite evaluar entre un cuadro vascular y una encefalitis.

Por último, se ha descrito la presencia de polineuropatía desmielinizante progresiva tipo Guillan Barre, el cual obliga a hacer estudios de LCR (Disociación cito-albumina) y pruebas de neuro-conducción más búsqueda de causas secundarias diferentes a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19¹⁰⁷.

- **Cardiaco:** el compromiso de este órgano es uno de los más descritos en la literatura, su compromiso al igual que en el sistema nervioso central puede ser directo e indirecto. A nivel directo se ha identificado cuadro de miocarditis¹⁰⁸, con cuadros leves a fulminantes, los cuales ocasionan, falla cardiaca, choque cardiogénico, arritmias supraventriculares, ventriculares y trastornos de la conducción^{109,110}. Con el fin de hacer diagnóstico de esta entidad, se debe contar con un constructo que implica la realización de biomarcadores (Troponina I), EKG, Ecocardiograma y resonancia nuclear magnética cardiaca contrastada. El compromiso indirecto se ha descrito en forma de síndrome coronario agudo, con y sin elevación del ST, el cual es derivado del compromiso endotelial de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, y obliga a la realización de delta de troponina (Seguimiento del biomarcador), EKG, Ecocardiograma y Angiografía coronaria^{111,112}.
- **Renal:** la lesión renal aguda es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 críticamente enfermos, si bien puede ser debido a lesión directa del virus sobre células glomerulares (glomerulonefritis) y tubulares (necrosis tubular aguda), se ha considerado que la lesión a este nivel podría tener un mayor componente multifactorial, involucrando factores hemodinámicos, endoteliales (microtrombosis diseminada) y neuroendocrinos (derivados del receptor ACE-II)¹¹³⁻¹¹⁵. El resultado es un compromiso progresivo tanto a nivel glomerular (descrito por alteración de la tasa de filtración glomerular) y detectado por aumento de la creatinina; como a nivel tubular detectado por alteración hidroelectrolítica. Por ende, se debe vigilar la creatinina, nitrógeno ureico (BUN), sodio, potasio, calcio y balance hídrico junto al gasto urinario.
- **Intestinal:** hasta el 30% de los pacientes infectados por SARS-CoV-2/COVID-19 manifiestan diarrea como un síntoma de inicio del cuadro clínico debido a la lesión directa en las células intestinales a nivel del intestino delgado y grueso por este beta-coronavirus¹¹⁶. Desafortunadamente, muchas veces puede pasarse por alto el cuadro de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 al considerarse este síntoma como secundario a otra entidad infecciosa. Por lo mencionado anteriormente, se considera realizar estudios para evaluar el posible microorganismo etiológico y durante la pandemia considerar los cuadros diarreicos como sospechosos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Los estudios a realizar son coproscópico, coprocultivo y de acuerdo al recurso disponible, PCR multiplex de microorganismos intestinales en materia fecal (especialmente en pacientes inmunosuprimidos).
- **Vascular:** dentro de la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se ha descrito la relación del virus con el receptor de ACE-II que se encuentra a nivel endotelial, y cómo esta activa múltiples cascadas inmunitrombóticas que concluyen en una micro-trombosis diseminada¹¹⁷. La magnitud de este evento puede ser no solo a nivel microvascular, sino trasladarse a nivel macro, ocasionando eventos trombóticos que pueden ser catastrófi-

cos. Es así como los pacientes con infección grave tienen mayor probabilidad de presentar IAM, eventos cerebrovasculares, trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar^{118,119}. El escenario más grave que se puede observar de esta microtrombosis es la coagulación intravascular diseminada observada en pacientes críticamente enfermos ocasionando una alta mortalidad¹²⁰.

Se considera que los pacientes deben ser vigilados con marcadores de trombosis (Dímero D, Fibrinógeno, tiempos de coagulación (principalmente PT), recuento de plaquetas) y de acuerdo con la condición clínica evaluar necesidad de Doppler venosos de miembros inferiores y Angiotac tórax.

- **Páncreas e Hígado:** un porcentaje no despreciable de pacientes (10 – 20%) con cuadro de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 pueden presentar elevación de las transaminasas y la amilasa, asintomáticos en su mayoría; derivado de la respuesta inflamatoria que ocasiona esta infección viral y la microtrombosis diseminada que produce^{121,122}. Se ha observado que usualmente las transaminasas se pueden elevar más de 3 veces el límite superior normal y está asociada con mayor gravedad del cuadro clínico a nivel respiratorio. Este valor alterado puede durar hasta 2 semanas después de la resolución del cuadro sintomático con posterior normalización. Es raro observar cuadros colestásicos asociados, pero se describen principalmente en pacientes que tienen ya una hepatopatía de base (cirrosis hepática principalmente)¹²¹. Este mismo fenómeno se puede observar con la elevación de las amilasas, pero a diferencia del anterior en su mayoría está acompañada de una sintomatología compatible con pancreatitis (dolor abdominal, emesis, aumento de la respuesta inflamatoria)¹²³. Teniendo en cuenta esto, se considera monitorizar las transaminasas y bilirrubinas en el paciente hospitalizado, y la amilasa en aquel que manifiesta dolor abdominal.
- **Muscular:** uno de los síntomas más frecuentes reportados por los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 son las mialgias, las cuales, en algunos pacientes, pueden ser incapacitantes y ocasionalmente pueden progresar hasta rabdomiólisis. En los escenarios más graves, la debilidad muscular se puede observar y se hace necesario implementar estrategias diagnósticas con el fin de diferenciarla de la neuropatía periférica derivada de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (124). Se sugiere, en pacientes con presencia de mialgias o dolores localizados de difícil explicación o evaluación, hacer seguimiento de CPK y realizar RNM contrastada del área afectada, y en caso de presentarse debilidad muscular asociada, extender estudios con electromiografía y neuro conducción para mejor caracterización del escenario.

En la tabla 2 se resumen los estudios que se deben realizar según órgano-sistema comprometido por **SARS-CoV-2/COVID 19**

¿Cuál es la aproximación de las complicaciones cardiovasculares en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID 19?

El compromiso cardiovascular en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es frecuente; en especial en pacientes con factores de riesgo como diabetes, obesidad, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular previa; situación que afecta negativamente el pronóstico clínico (se ha observado incremento de la mortalidad hasta 4 veces)¹²⁵. La frecuencia del compromiso cardíaco en pacientes infectados por SARS-CoV-2/COVID-19 varía de acuerdo a la gravedad del paciente, describiéndose aproximadamente en el 17% de los pacientes hospitalizados, 30% en UCI y 59% en pacientes que fallecen^{82,126}. Este compromiso miocárdico puede ser por efecto directo del virus (daño citopático) o como efecto de la respuesta inflamatoria per se, ocasionando desequilibrio entre el aporte y la oferta de oxígeno (microtrombosis), cardiomiopatía por stress, vasculitis de pequeños vasos, endotelitis, o lesión isquémica derivada de la trombosis de un vaso epicárdico^{127–131}. Este compromiso tiene una gran variabilidad de escenarios clínicos, que van desde el paciente asintomático hasta el cuadro catastrófico. Los síntomas y signos que se han documentado son: taquiarritmias (flutter auricular y FA), taquicardia ventricular polimorfa, bloqueos de rama (principalmente derecha), falla cardíaca, choque cardiogénico y clínica de síndrome coronario agudo (dolor torácico típico o equivalente anginoso más cambios electrocardiográficos en la onda T y segmento ST)¹³².

Todos estos escenarios tienen en común la elevación del biomarcador troponina, el cual sigue siendo el factor que nos confirma el compromiso miocárdico en un paciente que cursa con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Se ha descrito una relación directamente proporcional entre la probabilidad de tener un resultado positivo y la gravedad del cuadro clínico asociado a la probabilidad de muerte^{133,134}. El comportamiento de este biomarcador es variable, pero se ha encontrado que un aumento progresivo en sus valores está relacionado con alta mortalidad y se observa con mayor frecuencia en los pacientes críticamente enfermos¹³⁴; ante esto se considera fundamental hacer seguimiento de la troponina, no solo con el fin de establecer un diagnóstico clínico (diferenciar entre síndrome coronario agudo vs miocarditis); sino también como un marcador pronóstico¹³⁴. Por lo mencionado, en todo paciente que se documente troponina positiva se debe iniciar un ejercicio diagnóstico para establecer la causa (entre los escenarios mencionados los más importantes son: el síndrome coronario agudo y la miocarditis viral)¹³².

El compromiso isquémico miocárdico ha presentado un aumento considerable durante el desarrollo de la pandemia, fenómeno que podría deberse a las consecuencias fisiopatológicas mencionadas previamente; lo interesante del fenómeno es que la mayoría de escenarios quedan enmarcados en la clasificación de infarto tipo 2 de la cuarta definición universal de infarto (hasta la fecha no se ha observado un incremento

de las intervenciones angiográficas miocárdicas)^{135,136}; y un porcentaje pequeño de casos podrían presentar un infarto tipo 1. Esta situación obliga a hacer seguimiento electrocardiográfico en los pacientes con el fin de poder detectar signos de isquemia miocárdica (subepicárdica o subendocárdica) e implementar una vigilancia estricta de síntomas compatibles con síndrome coronario agudo¹³⁷. La aproximación diagnóstica y terapéutica del paciente con síndrome coronario agudo debe ser igual en el paciente con y sin infección por SARS-CoV-2/COVID-19; involucrando además la toma de estudios imagenológicos (ecocardiograma) con el fin de establecer la funcionalidad y estructuralidad miocárdica (en especial trastornos globales o segmentarios de la contractilidad)¹³⁸. La estratificación y el tratamiento médico (antiagregación, manejo anti-isquémico, estatinas y soporte cardiovascular) no debe presentar ninguna variación a lo mencionado en guías de manejo internacionales o locales a excepción del escenario de IAM con elevación del ST donde se recomienda instaurar, en lo posible, la angioplastia primaria sobre la trombólisis por menor tasa de complicaciones, siempre y cuando se garanticen los tiempos estipulados¹³⁹⁻¹⁴¹.

La miocarditis por su parte se ha considerado como una complicación frecuente en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y troponina positiva. Lo interesante es que la frecuencia en la que se confirma este diagnóstico es baja¹⁴²; probablemente se deba a que la necesidad de estudios confirmatorios como la biopsia endomiocárdica y la identificación del genoma del virus en tejido endocárdico son estudios que tienen implícitos alta complejidad y alto riesgo. De todos modos no deja de ser un diagnóstico bastante plausible en los pacientes graves¹⁴³. Clínicamente, diferenciar los escenarios de síndrome coronario agudo y miocarditis puede llegar a ser muy difícil, en especial en aquellos en quienes su condición es crítica; situación que hace necesario utilizar estudios complementarios imagenológicos. El estudio ideal (con mayor capacidad diagnóstica para miocarditis) es la resonancia magnética cardíaca, la cual permite esclarecer el grado de compromiso y diferenciar entre isquemia e inflamación u otras causas de compromiso miocárdico¹⁴⁴, pero debido a que su utilidad en pacientes críticamente enfermos estaría limitada por las variables necesarias para su realización, se hace necesario considerar variables tales como: la evolución clínica, los cambios electrocardiográficos y la evaluación ecocardiográfica (donde se puede evidenciar trastornos de la contractilidad segmentarios o generalizados y/o disfunción ventricular asociado o no a zonas electrocardiográficas afectadas). Sin embargo, por prevalencia durante la pandemia se ha descrito que es más probable que un paciente presente un síndrome coronario comparado con un evento de miocarditis por infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

A continuación, se describe un algoritmo en el que se integra la medición de troponinas, su delta de significancia (mayor al 20% de acuerdo con la cuarta definición de infarto), los cambios electrocardiográficos, y la clínica del paciente para el enfoque adecuado del paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado y troponina cardíaca (Tnc) positiva.

Recomendaciones

- Se recomienda definir hospitalización si hay anormalidad en el hemograma (Linfocitos < 800, Neutrófilos > 10000, plaquetas < 150.000) linfopenia, neutrofilia o trombocitopenia al ingreso del paciente con sospecha o infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 y que tengan factores de riesgo.
- Se considera que la presencia de anormalidad en el hemograma (Linfocitos < 800, Neutrófilos > 10000, plaquetas < 150.000) linfopenia, neutrofilia o trombocitopenia al ingreso del paciente con sospecha o infección confirmada por SARS-CoV-2 en pacientes con factores de riesgo permite definir hospitalización.

Fuerte a favor

- Se recomienda definir hospitalización si hay anormalidad en la función renal al ingreso del paciente con sospecha o infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 que tengan factores de riesgo.
- Se considera que la presencia de anormalidad en la función renal al ingreso del paciente con sospecha o infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID-19 que tengan factores de riesgo permite definir hospitalización.

Fuerte a favor

- Se recomienda evitar el uso rutinario de procalcitonina para evaluar severidad o para definir inicio de antibioterapia ante la sospecha de coinfección bacteriana.

Fuerte en contra

- Se recomienda realizar PCR múltiple anidada en todos los pacientes con neumonía grave, SDRA, sepsis o choque séptico para evaluar diagnóstico diferencial de SARS-CoV-2/COVID-19 e identificar coinfecciones virales o bacterianas.

Fuerte a favor

- Se recomienda de acuerdo con el cuadro clínico y la gravedad del paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave con indicación de manejo hospitalario, solicitar estudios diagnósticos con el fin de establecer el compromiso multisistémico de esta entidad según contexto clínico compatible. Los estudios que se recomiendan se encuentran en la tabla No

Fuerte a favor

Puntos de buena practica:

- En los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que tengan síntomas de enfermedad cardiovascular se debe realizar electrocardiograma de ingreso y hacer seguimiento de acuerdo con los hallazgos encontrados con el fin de evaluar cambios que indiquen compromiso miocárdico.
- Se debe hacer seguimiento de Troponina I como biomarcador de lesión miocárdica en paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 con resultado positivo para evaluar delta de troponina.

- En pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se debe hacer vigilancia de síntomas que sugieran síndrome coronario agudo (dolor torácico típico o equivalente anginoso) que se encuentren hospitalizados y puedan manifestar síntomas.
- En paciente críticamente enfermo, sin capacidad de manifestar síntomas, se debe hacer un constructo diagnóstico que involucre factores de riesgo, condición clínica, cambios electrocardiográficos e imágenes de ecocardiografía con el fin de establecer la probabilidad de síndrome coronario agudo (IAM con o sin elevación del ST) que impliquen medidas diagnósticas y terapéuticas adicionales.
- En caso de síndrome coronario agudo en paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, iniciar tratamiento de acuerdo a guías de manejo locales o internacionales (la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 no tiene implícitos cambios en la estrategia terapéutica). En el escenario de IAMCEST realizar PCI sobre trombólisis por mayor riesgo de sangrado de acuerdo con disponibilidad.
- Una vez se haya descartado síndrome coronario agudo o el constructo diagnóstico no lo permita establecer, considere el diagnóstico de miocarditis. El estudio de elección es la resonancia magnética nuclear cardiaca en los casos en los que esté disponible.

Tabla 2. Exámenes de apoyo para un paciente con sospecha de infección por SARS CoV-2 / COVID19?

Sistema comprometido	Patología identificada	Estudios iniciales	Estudios Complementarios
Sistema Nervioso central	Evento cerebrovascular	TAC de cráneo simple Doppler de vasos carotídeos Ecocardiograma transtorácico	TAC de cráneo contrastado o Resonancia Magnética cerebral Angiografía cerebral por resonancia magnética.
	Encefalitis	Resonancia magnética cerebral simple y contrastada Estudio de LCR (Citoquímico, gram, cultivo, Lactato) para evaluar si hay cambios inflamatorios de este.	PCR de múltiples microorganismos que producen meningitis y encefalitis en LCR, con el fin de evaluar diagnósticos diferenciales de Meningitis/Encefalitis (<i>según disponibilidad</i>)
	Polineuropatía aguda	Estudio de neuroconducción - electromiografía Estudio de LCR (Citoquímico, gram, cultivo, Lactato) – evaluación de disociación cito-albumina.	
Corazón	Síndrome coronario agudo	EKG (cambios de isquemia subepicárdica o subendocárdica) Troponina seriada (Delta de troponina) Ecocardiograma transtorácico	Angiografía coronaria, tanto diagnóstico como terapéutico.
	Miocarditis viral	EKG BNP Troponina seriada (Delta de troponina) Ecocardiograma transtorácico.	Resonancia nuclear magnética cardiaca (Una vez se haya descartado síndrome coronario agudo)
Riñón	Lesión renal aguda - Necrosis tubular aguda	Uroanálisis Sedimento urinario para evaluar signos que diferencien entre Necrosis tubular aguda vs glomerulonefritis) BUN – Creatinina	Ecografía renal y de vías urinarias para evaluar morfología renal y evaluar diagnósticos diferenciales
Intestino	Diarrea aguda	Coproscópico para diferenciar entre diarrea inflamatoria de no inflamatoria Coprocultivo Toxina A y B de <i>C. difficile</i> si hay exposición previa a antibióticos.	PCR de múltiples microorganismos que ocasionan diarrea (En paciente inmunocomprometido)
Vascular	Trombosis venosa profunda	Dímero D Doppler de vasos venosos en miembros inferiores.	
	Tromboembolismo pulmonar	Dímero D Angiotomografía de Tórax. Ecocardiograma Transtorácico (Búsqueda de signos de hipertensión pulmonar aguda)	Gammagrafía de Ventilación/Perfusión
Páncreas	Pancreatitis aguda	Amilasa sérica Lipasa sérica	Tomografía de abdomen contrastada con búsqueda de colecciones pancreáticas.
Hígado	Hepatitis	Transaminasas Bilirrubinas Fosfatasa alcalina GGT Albúmina Ecografía hepática y de vías biliares en búsqueda de trastorno anatómico y diagnósticos diferenciales.	Doppler portal y de venas suprahepáticas en sospecha de trombosis de dichos vasos.
Muscular	Miositis	CPK Neuro conducción / Electromiografía en caso de debilidad.	RNM muscular si hay dolor localizador

BNP: Péptido natriurético cerebral; BUN: Nitrógeno ureico en sangre; CPK: Creatin kinasa; EKG: electrocardiograma; GGT: Gamma glutamil transferasa; LCR: Líquido cefalorraquídeo; PCR: Reacción en cadena de la polimerasa; RMN: Resonancia nuclear magnética; TAC: Tomografía axial computarizada.

IV. 5. ¿Cuál es la utilidad de las imágenes de tórax en el diagnóstico inicial y seguimiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Los estudios de imágenes diagnósticas en la actualidad no desempeñan un papel de primera línea en el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2/COVID-19⁷⁵, pero pueden ser útiles en los pacientes con sospecha clínica de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 en cuyo caso es recomendable que se realice una radiografía portátil de tórax⁷⁶.

La presencia de opacidades parenquimatosas (vidrio esmerilado/consolidación) de distribución periférica y predominio basal, pueden sugerir el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19, en un contexto clínico apropiado. Los estudios normales de imágenes (radiografía y TC) al inicio de la enfermedad no descartan infección por SARS-CoV-2/COVID-19⁷⁷.

La tomografía computarizada (TC) es más sensible que la radiografía para detectar alteraciones parenquimatosas asociadas a neumonía viral y permite definir su distribución de manera precisa⁷⁸. La presencia de áreas de vidrio esmerilado y/o consolidación, subpleurales, de predominio basal, con ingurgitación vascular, pueden sugerir el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 en un contexto clínico apropiado^{79,80}.

En el curso de la enfermedad las alteraciones iniciales corresponden a vidrio esmerilado, que progresivamente evoluciona a patrón de “empedrado” y consolidación. La consolidación incrementa hasta las 2 semanas y comienza a resolverse con bandas parenquimatosas y vidrio esmerilado residual. Los pacientes que progresan a SDRA o cursan con neumonía en organización pueden tener un curso diferente en los estudios de imágenes⁸¹. Otras alteraciones que incluyen: adenomegalias, líquido pleural y nódulos pequeños, no son frecuentes en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 y pueden sugerir un diagnóstico alterno⁸².

Las alteraciones imagenológicas descritas en las series de pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 pueden presentarse en pacientes con otras neumonías virales (SARS – MERS e influenza) e incluso en pacientes con neumonía bacteriana, por lo que resulta indispensable la confirmación de la etiología por PCR^{3,83}.

La realización de TC en el seguimiento de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 debe ser considerada de manera individual. En la mayoría de los casos, la TC se indica en pacientes con curso clínico no esperado, para detectar complicaciones y debería implicar un cambio en la conducta terapéutica⁸⁴.

Recomendaciones

- Se recomienda en los pacientes con sospecha clínica de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 realizar una radiografía portátil de tórax

Fuerte a favor

Punto de buena práctica:

- Se considera que la presencia de opacidades parenquimatosas (vidrio esmerilado/consolidación) de distribución periférica y predominio basal pueden sugerir el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19, en un contexto clínico apropiado.
- Se recomienda la realización de TC de tórax simple en los siguientes escenarios: pacientes con presentación severa de la enfermedad, con sospecha de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 y radiografía de tórax normal, y aquellos con alteraciones radiológicas inespecíficas a quien se desea descartar un diagnóstico alterno.

Fuerte a favor

- Se sugiere la realización de TC de tórax simple para la valoración de pacientes con curso clínico no esperado, para detectar complicaciones y se considera que debería implicar cambios en la conducta terapéutica.

Débil a favor

IV.6. ¿Cuándo están indicadas las pruebas diagnósticas invasivas que se pueden utilizar en casos sospechosos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

Las indicaciones para la broncoscopia en pacientes con infección sospechada o confirmada de SARS-CoV-2/COVID-19 es limitada y está relativamente contraindicada³⁸. El único papel de la broncoscopia sería cuando las pruebas menos invasivas para confirmar SARS-CoV-2/COVID-19 no son concluyentes o se sospeche un diagnóstico alternativo que afecte el manejo clínico del paciente^{85,86}.

La toma de muestras invasivas tales como el lavado broncoalveolar (LBA) pueden formar parte la atención inicial de pacientes con neumonía grave⁸⁷ de etiología no conocida⁸⁸. En pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 está indicada la realización de LBA, solo en pacientes con ventilación mecánica, en los que se espera que los especímenes del tracto respiratorio inferior permanezcan positivos por un periodo extendido de tiempo⁸⁹. La OMS, en su documento sobre gestión clínica de infección respiratoria aguda grave cuando la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es sospechada, recomienda la toma de muestras de LBA en pacientes ventilados⁸⁶ como punto de buena práctica, teniendo en cuenta los lineamientos de bioseguridad universales⁹⁰. La recomendación de la AABIP (por sus siglas en inglés *American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology*) es la realización del procedimiento en pacientes ventilados, con la presencia del personal esencial para la recolección de la muestra. De esta misma manera se recomienda la toma de LBA en niños con sospecha de infección severa por SARS-CoV-2/COVID-19 que se encuentren en ventilación mecánica⁹¹.

Recomendaciones

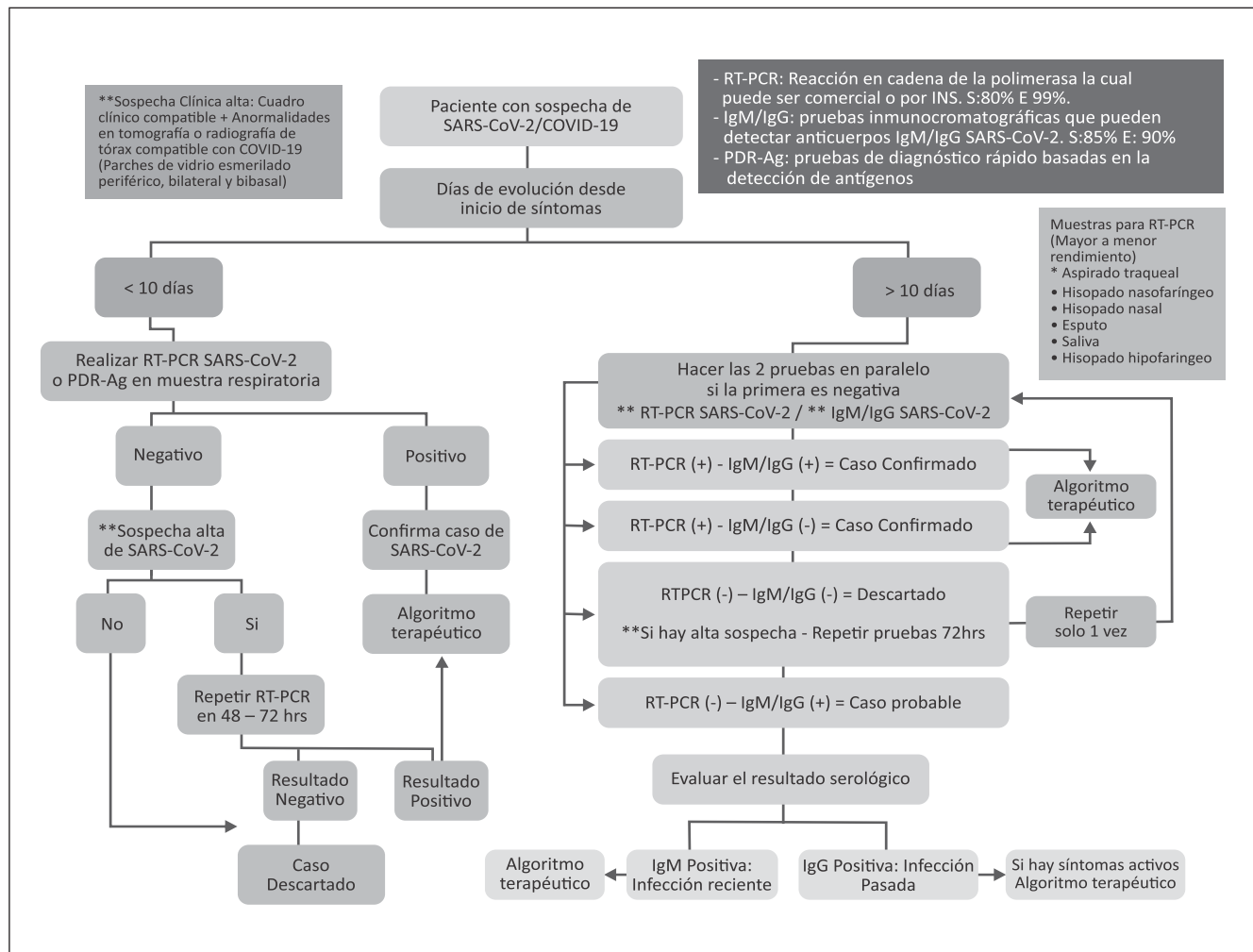
- Las pruebas invasivas recomendadas para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 serán mini lavado bronquial y aspirado traqueal a ciegas con sistema cerrado.

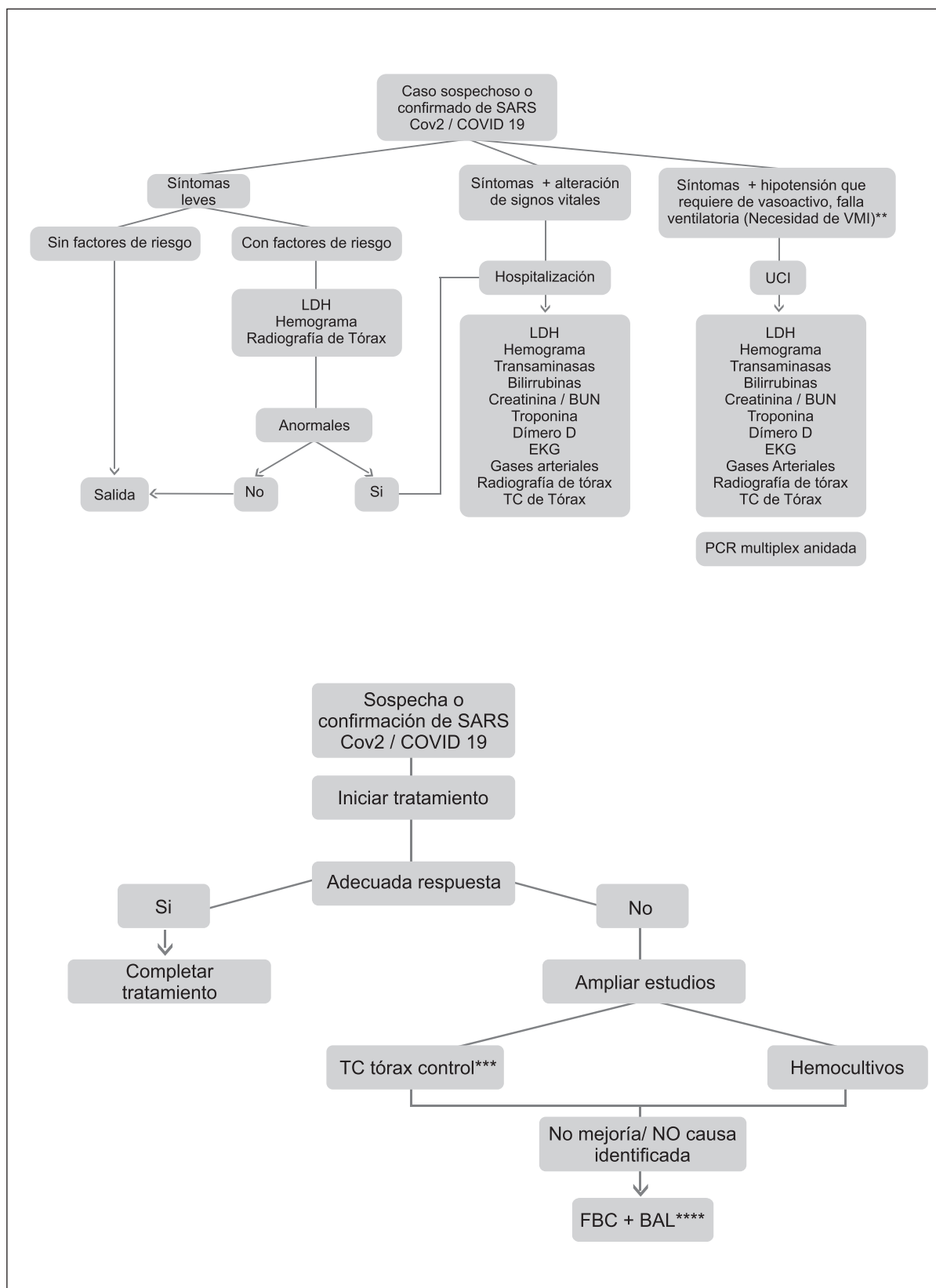
Fuerte a favor

Punto de buena práctica:

- Se sugiere restringir la broncoscopia y solo realizarla cuando los resultados no son concluyentes, se sospeche un diagnóstico alternativo o se espere que los resultados permitan modificar la conducta.

IV.7. ¿Cuál es el flujograma de diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?

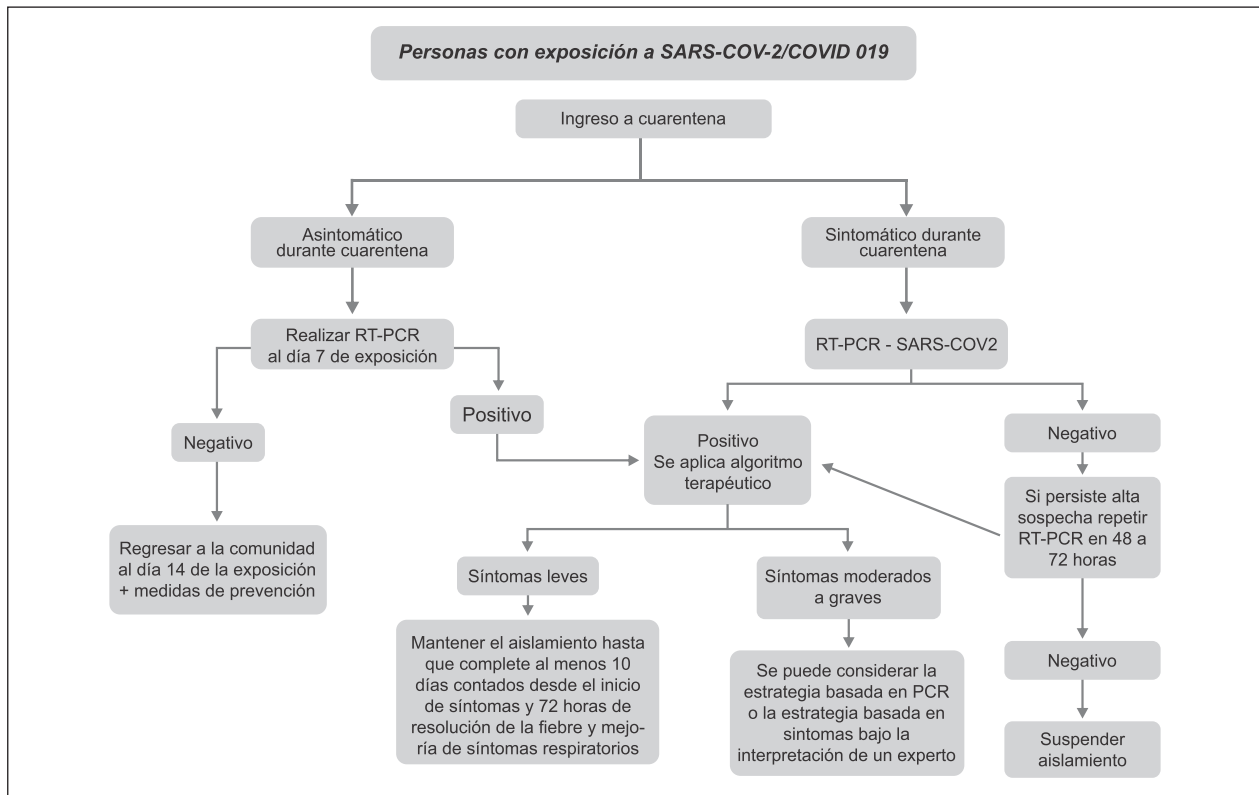




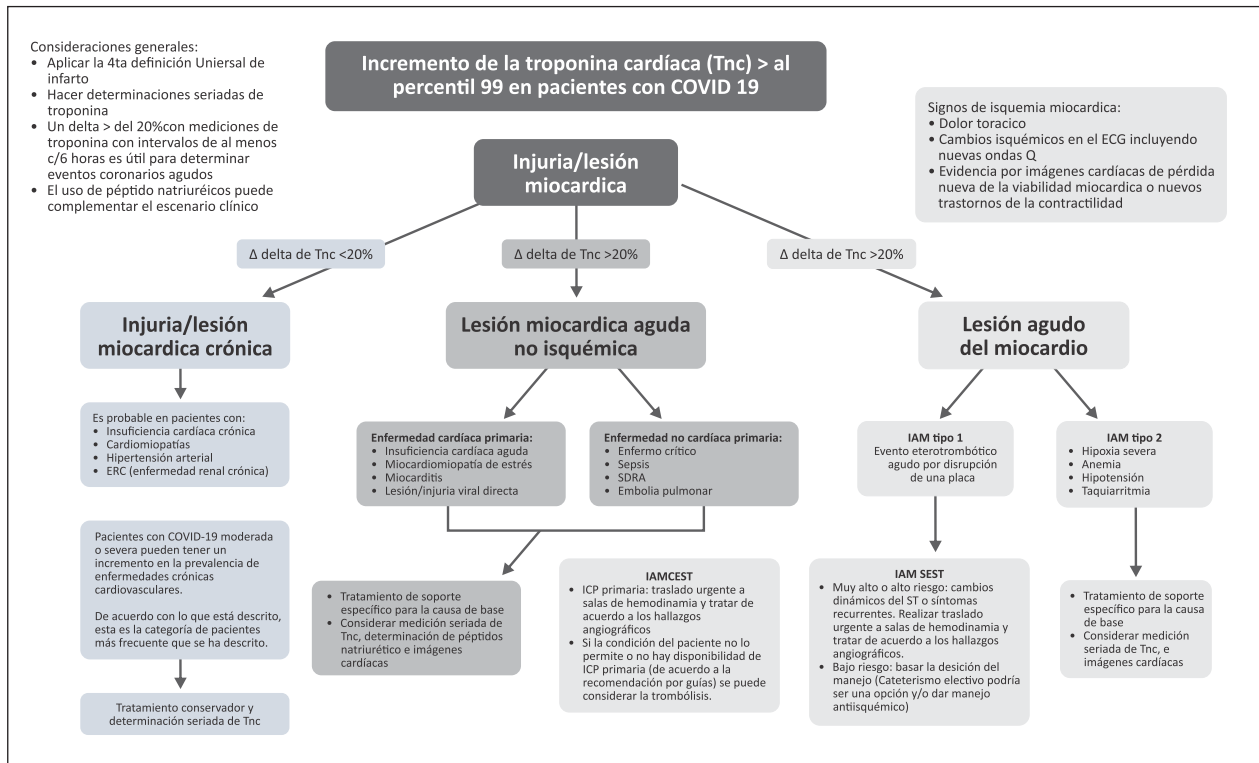
*INS: Instituto Nacional de Salud de Colombia; ** VMI: Ventilación Mécanica Invasiva ***TC: Tomografía Computarizada;

****FBC: Fibrobroncoscopia, BAL: Lavado de líquido broncoalveolar

IV. 8 ¿Cuál es el flujograma de las pruebas (serológicas) en el paciente asintomático con contacto positivo SARS-CoV-2/COVID-19?



IV. 9 ¿Cuál es el flujograma del compromiso cardiovascular en SARS-CoV-2/COVID-19?



Traducido de J Am Heart Assoc.2021;10:e019650

Referencias

- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020 Jan 1;25(3).
- Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, et al. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clin Chem [Internet]*. 2020 Jan 31; Available from: <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa029>
- U.S. Department of Health & Human Services (2020) Real-Time RT-PCR Panel for Detection 2019-Novel Coronavirus. 24 Jan 2020. En: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/rt-pcr-panel-for-detection-instructions.pdf>. 2014.
- Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory diagnosis of COVID-19: Current issues and challenges. *Journal of Clinical Microbiology.* 2020.
- World Health Organization (WHO). Molecular assays to diagnose COVID-19: Summary table of available protocols [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 17]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/molecular-assays-to-diagnose-covid-19-summary-table-of-available-protocols>
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology.* 2019.
- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. In: Maier H, Bickerton E, Britton P, editors. *Coronaviruses Methods in Molecular Biology* Vol 1282. New York, NY: Humana Press; 2015.
- Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. Directrices de Laboratorio para la Detección y el Diagnóstico de la Infección con el Virus COVID-19. 2020.
- FDA - US Food and Drug Administration. Emergency Use Authorizations for Medical Devices [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 17]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations#coronavirus2019>
- World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic – Emergency Use Listing Procedure (EUL) open for in vitro diagnostics [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 17]. Available from: https://www.who.int/diagnostics_laboratory/EUL/en/
- Nalla AK, Casto AM, Casto AM, Huang MLW, Perchetti GA, Sampoleo R, et al. Comparative performance of SARS-CoV-2 detection assays using seven different primer-probe sets and one assay kit. *J Clin Microbiol.* 2020;
- Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2020.
- Álvarez-Díaz DA, Franco-Muñoz C, Laiton-Donato K, Usme-Ciro JA, Franco-Sierra ND, Flórez-Sánchez AC, et al. Molecular analysis of several in-house rRT-PCR protocols for SARS-CoV-2 detection in the context of genetic variability of the virus in Colombia. *Infect Genet Evol.* 2020;
- Gomez-Marín J, Castellanos J, Rodríguez-Morales A, Cardona-Ospina JA, Duarte J, Máttar S, et al. Consenso de grupo Ad-hoc sobre recomendaciones para evaluación y controles de calidad para diagnóstico molecular y serológico de infección humana por SARS CoV-2 - Grupo Ad-hoc de la Asociación Colombiana de Infectología y la Asociación Colombiana de Virol. *Infect Forthcom.* 2020;
- Tom MR, Mina MJ. To Interpret the SARS-CoV-2 Test, Consider the Cycle Threshold Value. *Clin Infect Dis.* 2020;
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;
- Xiao AT, Tong YX, Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: a preliminary study from 56 COVID-19 patients. *Clin Infect Dis.* 2020;
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature [Internet]*. 2020 Apr 1 [cited 2020 Apr 8];1–10. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19. 2020;(March).
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. 2020;(September).
- Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Radiology.* 2020;
- Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre A de F, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control [Internet]*. 2020; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196655320306933>
- He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;
- Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: Retrospective cohort study. *BMJ.* 2020;
- Liu W Da, Chang SY, Wang JT, Tsai MJ, Hung CC, Hsu CL, et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *Journal of Infection.* 2020.
- Centers for Disease Control and Prevention. Discontinuation of transmission-based precautions and disposition of patients with COVID-19 in healthcare settings [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 17]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>
- La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, Hoang VT, Grimaldier C, Colson P, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;
- Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis.* 2020;
- Rodino KG, Espy MJ, Buckwalter SP, Walchak RC, Germer JJ, Fernholz E, et al. Evaluation of saline, phosphate-buffered saline, and minimum essential medium as potential alternatives to viral transport media for SARS-CoV-2 testing. *Journal of Clinical Microbiology.* 2020.
- Organización Mundial de la Salud. Criterios para poner fin al aislamiento de los pacientes de COVID-19: Reseña científica [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 17]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332997>
- Liu L, Liu W, Wang S, Zheng S. A preliminary study on serological assay for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in 238 admitted hospital patients. *medRxiv.* 2020 Mar 8;2020.03.06.20031856.
- Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1177–9.
- World Health Organization (WHO). Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases [Internet]. 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>
- Porte L, Legarraga P, Vollrath V, Aguilera X. Evaluation of a novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. 2020;(January).
- Anantharajah A, Bod M, Verroken A, Rodríguez-villalobos H, Date R, Date R, et al. Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. *J Clin Virol.* 2020;(May).
- Dinnes J, DUAABSDCSEDTYCJBSDJF di RLHIMPMTJ-PSHLLMMGSR, den Bruel A. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(8).
- Weitzel T, Legarraga P, Iruretagoyena M, Pizarro G, Vollrath V, Araos R, et al. Head-to-head comparison of four antigen-based rapid detection tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *bioRxiv.* 2020;
- Mercado-Reyes M ZG. Validación secundaria y verificación del desempeño de la prueba “STANDARDTM Q COVID-19 Ag Test Biosensor.” *Instituto Nac Salud.* 2020;1–7.
- Universidad el Bosque. Instituto de Virología. Validación secundaria y verificación del desempeño de la prueba Panbio™ COVID -19 Ag Rapid Test Device (ABBOTT). 2020;(131):2–8.
- Osterman A, Mari H, Marwa B, Jochen E, Afridi SQ, Fuchs T, et al. Evaluation of two rapid antigen tests to detect SARS - CoV - 2 in a hospital setting. *Med Microbiol Immunol.* 2021;
- Republica de Colombia- Gobierno Nacional. Ley 841 de 2003 “Por la cual se reglamenta el ejercicio de la profesión de bacteriología, se dicta el Código de Bioética y otras disposiciones.” 2003;1–14.
- 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 Feb 27; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32104917>
- Long Q, Deng H, Chen J, Hu J, Liu B, 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 Mar 20;2020.03.18.20038018.
- 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.* 2020 Mar 21;
- 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 Feb 26 [cited 2020 Mar 20];200642. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32101510>
- Estrada-Orozco K, Robayo A, Arévalo A, Zabaleta G, Mercado-Reyes M.

- Validación Secundaria y verificación del desempeño de la prueba rápida "COVID-19 IgG/IgM RAPID TEST DEVICE" [Internet]. Instituto Nacional de Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. 2020. p. 7. Available from: https://www.ins.gov.co/Pruebas_Rapidas/3. Informe de Validación PR BasePoint Abbot.pdf
47. Mercado-Reyes M, Estrada-Orozco K, Robayo A, Arévalo A, Zabaleta G, Delgado G. Validación secundaria y verificación del desempeño de la prueba rápida "COVID-19 IgG/IgM Duo" [Internet]. Instituto Nacional de Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, Secretaría de Salud de Bogotá. 2020. p. 7. Available from: https://www.ins.gov.co/Pruebas_Rapidas/4. Informe de validación PR SD Biosensor.pdf
 48. Mercado-Reyes M, Delgado G, Zabaleta G, Estrada-Orozco K, Robayo A, Arévalo A. Laccurate Validación secundaria y verificación del desempeño de la prueba rápida "SARS-CoV-2 Antibody Test (colloidal gold immunochromatography)." Instituto Nacional de Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, Secretaría de Salud de Bogotá. 2020. p. 7.
 49. Mercado-Reyes M, Delgado G, Zabaleta G, Estrada-Orozco K, Robayo A, Arévalo A. Validación secundaria y verificación del desempeño de la prueba rápida "INNOVITA® 2019-nCoV Ab test (Colloidal Gold)." Instituto Nacional de Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, Secretaría de Salud de Bogotá. 2020. p. 7.
 50. Mercado-Reyes M, Delgado G, Zabaleta G, Estrada-Orozco K, Robayo A, Arévalo A. AMS International Validación secundaria y verificación del desempeño de la prueba rápida "2019-nCoV IgG/IgM WB Device." Instituto Nacional de Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, Secretaría de Salud de Bogotá. 2020. p. 7.
 51. D'Cruz RJ, Currier AW, Sampson VB. Laboratory Testing Methods for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Front cell Dev Biol*. 2020 Jun;8:468.
 52. Sri Santosh T, Parmar R, Anand H, Srikanth K, Saritha M. A Review of Salivary Diagnostics and Its Potential Implication in Detection of Covid-19. *Cureus*. 2020 Apr;12(4):e7708.
 53. Hung K-F, Sun Y-C, Chen B-H, Lo J-F, Cheng C-M, Chen C-Y, et al. New COVID-19 saliva-based test: How good is it compared with the current nasopharyngeal or throat swab test? *J Chin Med Assoc*. 2020 Oct;83(10):891-4.
 54. Fernandes LL, Pacheco VB, Borges L, Athwal HK, de Paula Eduardo F, Bezinelli L, et al. Saliva in the Diagnosis of COVID-19: A Review and New Research Directions. *J Dent Res*. 2020 Dec;99(13):1435-43.
 55. 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 Mar;0(0).
 56. Tan SY, Tey HL, Lim ETH, Loh ST, Chan YH, Tan PT, et al. The accuracy of healthcare worker versus self collected (2-in-1) Oropharyngeal and Bilateral Mid-Turbinate (OPMT) swabs and saliva samples for SARS-CoV-2. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244417.
 57. Nagura-Ikeda M, Imai K, Tabata S, Miyoshi K, Murahara N, Mizuno T, et al. Clinical Evaluation of Self-Collected Saliva by Quantitative Reverse Transcription-PCR (RT-qPCR), Direct RT-qPCR, Reverse Transcription-Loop-Mediated Isothermal Amplification, and a Rapid Antigen Test To Diagnose COVID-19. *J Clin Microbiol*. 2020 Aug;58(9).
 58. Czumbel LM, Kiss S, Farkas N, Mandel I, Hegyi A, Nagy Á, et al. Saliva as a Candidate for COVID-19 Diagnostic Testing: A Meta-Analysis. *Front Med*. 2020 Aug;7:465.
 59. Lai KC, Chen Z, Lui G, Ling L, Li T, Wong MCS, et al. Prospective Study Comparing Deep Throat Saliva With Other Respiratory Tract Specimens in the Diagnosis of Novel Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*. 2020 Oct;222(10):1612-9.
 60. Kim SE, Lee JY, Lee A, Kim S, Park KH, Jung SI, et al. Viral Load Kinetics of SARS-CoV-2 Infection in Saliva in Korean Patients: a Prospective Multi-center Comparative Study. *J Korean Med Sci*. 2020 Aug;35(31):e287-e287.
 61. Williams E, Bond K, Zhang B, Putland M, Williamson DA. Saliva as a Noninvasive Specimen for Detection of SARS-CoV-2. McAdam AJ, editor. *J Clin Microbiol*. 2020;58(8).
 62. Han MS, Seong M-W, Heo EY, Park JH, Kim N, Shin S, et al. Sequential Analysis of Viral Load in a Neonate and Her Mother Infected With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Nov;71(16):2236-9.
 63. Hari Krishnan P. Saliva as a Potential Diagnostic Specimen for COVID-19 Testing. *J Craniofac Surg*. 2020 Sep;31(6):e653-5.
 64. Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiller I, Yao M, Dendukuri N, McDonald EG, et al. Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2021 Mar;181(3):353-60.
 65. Ceron JJ, Lamy E, Martinez-Subiela S, Lopez-Jornet P, Capela E Silva F, Eckersall PD, et al. Use of Saliva for Diagnosis and Monitoring the SARS-CoV-2: A General Perspective. *J Clin Med*. 2020 May;9(5):1491.
 66. O'Leary TJ. Relative Sensitivity of Saliva and Upper Airway Swabs for Initial Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Ambulatory Patients: Rapid Review. *J Mol Diagn*. 2021 Mar;23(3):265-73.
 67. Touzard-Romo F, Tapé C, Lonks JR. Co-infection with SARS-CoV-2 and Human Metapneumovirus. *R I Med J* (2013). 2020;
 68. Echenique IA, Chan PA, Chapin KC, Andrea SB, Fava JL, Mermel LA. Clinical characteristics and outcomes in hospitalized patients with respiratory viral co-infection during the 2009 H1N1 influenza pandemic. *PLoS One* [Internet]. 2013 Apr 9;8(4):e60845-e60845. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23585856>
 69. Lai CC, Wang CY, Hsueh PR. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020.
 70. Lin D, Liu L, Zhang M, Hu Y, Yang Q, Guo J, et al. Co-infections of SARS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in infected patients. *Sci China Life Sci* [Internet]. 2020 Mar 5 [cited 2020 Mar 20]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11427-020-1668-5>
 71. Attwood LO, Francis MJ, Hamblin J, Korman TM, Druce J, Graham M. Clinical evaluation of AusDiagnostics SARS-CoV-2 multiplex tandem PCR assay. *J Clin Virol*. 2020;
 72. Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020.
 73. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med*. 2020;
 74. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science* (80-). 2020;
 75. Ferguson NM, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, et al. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. *Imperial.Ac.Uk*. 2020.
 76. Li P, Fu JB, Li KF, Liu JN, Wang HL, Liu LJ, et al. Transmission of COVID-19 in the terminal stages of the incubation period: A familial cluster. *Int J Infect Dis*. 2020;
 77. Staines HM, Kirwan DE, Clark DJ, Adams ER, Augustin Y, Byrne RL, et al. Dynamics of IgG seroconversion and pathophysiology of COVID-19 infections. *medRxiv*. 2020;
 78. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020;
 79. Iwen PC, Stiles KL, Pentella MA. Safety Considerations in the Laboratory Testing of Specimens Suspected or Known to Contain the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Am J Clin Pathol*. 2020;
 80. Chang D, Mo G, Yuan X, Tao Y, Peng X, Wang F, et al. Time Kinetics of Viral Clearance and Resolution of Symptoms in Novel Coronavirus Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;(ja).
 81. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Apr 8];69(14). Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e1.htm?s_cid=mm6914e1_w
 82. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc*. 2020;
 83. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* [Internet]. 2020 Mar 3; Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
 84. Wong RSM, Wu A, To KF, Lee N, Lam CWK, Wong CK, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: Retrospective analysis. *Br Med J*. 2003 Jun 21;326(7403):1358-62.
 85. Wang JT, Sheng WH, Fang CT, Chen YC, Wang JL, Yu CJ, et al. Clinical Manifestations, Laboratory Findings, and Treatment Outcomes of SARS Patients. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(5):818-24.
 86. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;1-13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>
 87. Zimmerman O, Rogowski O, Aviram G, Mizrahi M, Zeltser D, Justo D, et al. C-reactive protein serum levels as an early predictor of outcome in

- patients with pandemic H1N1 influenza A virus infection. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2010 Oct 4 [cited 2020 Mar 20];10(1):288. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-10-288>
88. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2020 Mar 5 [cited 2020 Mar 20]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32139904>
 89. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. 2020 [cited 2020 Mar 20]; Available from: <https://doi.org/10.1016/S0140-6736>
 90. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
 91. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;2600(20):1–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
 92. MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, Ridda I, Seale H, Toms R, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services. *BMC Infect Dis*. 2018 Dec 7;18(1).
 93. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
 94. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *medRxiv* [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2020 Mar 20];2020.02.18.20023242. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.18.2023242v1>
 95. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to Distinguish Viral From Bacterial Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Jan;70(3):538–42.
 96. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Mar 20];505:190–1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898120301066>
 97. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical Importance of Delays in the Initiation of Appropriate Antibiotic Treatment for Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* [Internet]. 2002 Jul 1 [cited 2020 Mar 20];122(1):262–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369216463099>
 98. In Young Yoo, Kyungmin Huh, Hyang Jin Shim. Evaluation of the BioFire® FilmArray® Pneumonia Panel for rapid detection of respiratory bacterial pathogens and antibiotic resistance genes in sputum and endotracheal aspirate specimens [published online ahead .
 99. Jung HS, Kang BJ, Ra SW, Seo KW, Jegal Y, Jun JB, et al. Elucidation of bacterial pneumonia-causing pathogens in patients with respiratory viral infection. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2017 Oct 1;80(4):358–67.
 100. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;174(9):882–9.
 101. Munjal M, Setra AE. Systemic Involvement of Novel Coronavirus (COVID-19): A Review of Literature. *Indian J Crit Care Med* [Internet]. 2020 Sep 5 [cited 2021 Mar 2];24(7):565–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32240762/>
 102. Berlit P, Bösel J, Gahn G, Isenmann S, Meuth SG, Nolte CH, et al. "Neurological manifestations of COVID-19" - guideline of the German society of neurology. *Neurol Res Pract* [Internet]. 2020 Dec [cited 2021 Mar 2];2(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33283160/>
 103. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses [Internet]. Vol. 87, Brain, Behavior, and Immunity. Academic Press Inc.; 2020 [cited 2021 Mar 2]. p. 18–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32240762/>
 104. Chaumont H, Etienne P, Roze E, Couratier C, Roger PM, Lannuzel A. Acute meningoencephalitis in a patient with COVID-19 [Internet]. Vol. 176, *Revue Neurologique*. Elsevier Masson SAS; 2020 [cited 2021 Mar 2]. p. 519–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32414534/>
 105. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Mar 2];77(6):683–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275288/>
 106. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature [Internet]. Vol. 15, *International Journal of Stroke*. SAGE Publications Inc.; 2020 [cited 2021 Mar 2]. p. 385–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310015/>
 107. Arnaud S, Budowski C, Ng Wing Tin S, Degos B. Post SARS-CoV-2 Guillain-Barré syndrome [Internet]. Vol. 131, *Clinical Neurophysiology*. Elsevier Ireland Ltd; 2020 [cited 2021 Mar 2]. p. 1652–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310015/>
 108. Samidurai A, Das A. Cardiovascular complications associated with COVID-19 and potential therapeutic strategies [Internet]. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020 [cited 2021 Mar 2]. p. 1–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32947927/>
 109. Milne S, Yang CX, Timens W, Bossé Y, Sin DD. SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and RAAS inhibitors [Internet]. Vol. 8, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2021 Mar 2]. p. e50–1. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
 110. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Mar 2];22(5):911–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275347/>
 111. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. 2020 Apr 10;191:145–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291094/>
 112. Stefanini GG, Montorfano M, Trabattini D, Andreini D, Andreini D, Ferrante G, et al. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes. *Circulation* [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 2];141(25):2113–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32352306/>
 113. Wang M, Xiong H, Chen H, Li Q, Ruan XZ. Renal Injury by SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *Kidney Dis* [Internet]. 2020 Nov 16 [cited 2021 Mar 2];7(2):1–11. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/512683>
 114. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MA. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Mar 2];5(6):935–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402155/>
 115. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Aug 6 [cited 2021 Mar 2];383(6):590–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402155/>
 116. Zhong P, Xu J, Yang D, Shen Y, Wang L, Feng Y, et al. COVID-19-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms [Internet]. Vol. 5, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2020 [cited 2021 Mar 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33139693/>
 117. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation [Internet]. Vol. 135, *Blood*. American Society of Hematology; 2020 [cited 2021 Mar 2]. p. 2033–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339221/>
 118. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Mar 2];191:9–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353746/>
 119. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 [Internet]. Vol. 7, *The Lancet Haematology*. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2021 Mar 2]. p. e438–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353746/>
 120. Lee SG, Fralick M, Sholzberg M. Coagulopathy associated with COVID-19 [Internet]. Vol. 192, *CMAJ*. Canadian Medical Association; 2020 [cited 2021 Mar 2]. p. E583. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353746/>
 121. Velarde-Ruiz Velasco JA, García-Jiménez ES, Remes-Troche JM. Hepatic manifestations and impact of COVID-19 on the cirrhotic patient. *Rev Gastroenterol México (English Ed)* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Mar 2];85(3):303–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353746/>
 122. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Mar 2];18(7):1561–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283325/>

123. Alves AM, Yvamoto EY, Marzinotto MAN, Teixeira AC de S, Carrilho FJ. SARS-CoV-2 leading to acute pancreatitis: an unusual presentation. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Mar 2];24(6):561–4. Available from: <https://pmc/articles/PMC7492046/>
124. Paliwal VK, Garg RK, Gupta A, Tejan N. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19 [Internet]. Vol. 41, *Neurological Sciences*. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2020 [cited 2021 Mar 2]. p. 3039–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32935156/>
125. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020;5(7):802–10. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763524>
126. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen X, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2020 May;94:91–5.
127. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(33):2636–48, 2648a–2648d.
128. Giustino G, Croft LB, Oates CP, Rahman K, Lerakis S, Reddy VV, et al. Takotsubo Cardiomyopathy in COVID-19. Vol. 76, *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. p. 628–9.
129. Tsao CW, Strom JB, Chang JD, Manning WJ. COVID-19-Associated Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. Vol. 13, *Circulation. Cardiovascular imaging*. 2020. p. e011222.
130. Fox SE, Lameira FS, Rinker EB, Vander Heide RS. Cardiac Endotheliitis and Multisystem Inflammatory Syndrome After COVID-19. Vol. 173, *Annals of internal medicine*. 2020. p. 1025–7.
131. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Vol. 395, *Lancet (London, England)*. 2020. p. 1417–8.
132. Dhakal BP, Sweitzer NK, Indik JH, Acharya D, William P. SARS-CoV-2 Infection and Cardiovascular Disease: COVID-19 Heart. *Heart Lung Circ*. 2020 Jul;29(7):973–87.
133. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020 Oct;50(10):e13362.
134. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
135. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Jan 14;40(3):237–69. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
136. Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, Leong TK, Lee C, Sung S-H, et al. The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction. Vol. 383, *The New England journal of medicine*. United States; 2020. p. 691–3.
137. McCullough SA, Goyal P, Krishnan U, Choi JJ, Safford MM, Okin PM. Electrocardiographic Findings in Coronavirus Disease-19: Insights on Mortality and Underlying Myocardial Processes. *J Card Fail*. 2020 Jul;26(7):626–32.
138. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, Bragato R, Silbiger JJ, Vicenzi M, et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov;76(18):2043–55.
139. Mohammad MA, Koul S, Olivecrona GK, Götzberg M, Tydén P, Rydberg E, et al. Incidence and outcome of myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention during COVID-19 pandemic. *Heart*. 2020 Dec;106(23):1812–8.
140. Ranard LS, Ahmad Y, Masoumi A, Chuich T, Romney M-LS, Gavin N, et al. Clinical Pathway for Management of Suspected or Positive Novel Coronavirus-19 Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Crit Pathw Cardiol*. 2020 Jun;19(2):49–54.
141. Roffi M, Guagliumi G, Ibanez B. The Obstacle Course of Reperfusion for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction in the COVID-19 Pandemic. *Circulation*. 2020 Jun;141(24):1951–3.
142. Nicol M, Cacoub L, Baudet M, Nahmani Y, Cacoub P, Cohen-Solal A, et al. Delayed acute myocarditis and COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. Vol. 7, *ESC heart failure*. 2020. p. 4371–6.
143. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 2020 May;41(19):1861–2.
144. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Nov;5(11):1265–73.
145. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection | American College of Radiology [Internet]. [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>
146. Johnstone A. Thoracic Imaging in COVID-19 Infection. Guidance for the Reporting Radiologist. [Internet]. BSTI; 2020 mar 16. Disponible en: https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/BSTI_COVID-19_Radiology_Guidance_version_2_16.03.20.pdf [Internet]. [cited 2020 Mar 20]. Available from: https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/BSTI_COVID-19_Radiology_Guidance_version_2_16.03.20.pdf
147. Kanne JP. Chest CT Findings in 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections from Wuhan, China: Key Points for the Radiologist. *Radiology*. 2020 Feb 4;200241.
148. Franquet T. Imaging of pulmonary viral pneumonia. Vol. 260, *Radiology*. Radiology; 2011. p. 18–39.
149. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2020 Mar 20];1–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32125873>
150. Li Y, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2020 Mar 4;1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32130038>
151. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*. 2020 Feb 13;200370.
152. Dai W, Zhang H, Yu J, Xu H, Chen H, Luo S, et al. CT Imaging and Differential Diagnosis of COVID-19. *Can Assoc Radiol J* [Internet]. 2020 Mar 4;084653712091303. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0846537120913033>
153. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020 Feb 4;295(1):200230.
154. Manejo en el área de Radiodiagnóstico ante una sospecha de infección COVID-19 [Internet]. SERAM. [citado 17 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://seram.es/index.php/seram-rss/1380-nuevo-documento-informativo-sobre-infeccion-por-coronavirus-covid-19>. *Radiology* [Internet]. 2020 Mar 10 [cited 2020 Mar 20];200823. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32155105>
155. Group of Interventional Respiratory Medicine CTS. Expert consensus for bronchoscopy during the epidemic of 2019 Novel Coronavirus infection (Trial version). *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 20];43(0 PG-6-6):E006–E006. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32033514> NS -
156. Momen M, Carla L, Septimiu L et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the Use of Bronchoscopy and Respiratory Specimen Collection in Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 Infection. March 9, [Internet]. [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://aabronchology.org/2020/03/12/2020-aabip-statement-on-bronchoscopy-covid-19-infection/>
157. Shen Z, Xiao Y, Kang L, Ma W, Shi L, Zhang L, et al. Genomic diversity of SARS-CoV-2 in Coronavirus Disease 2019 patients. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Mar;
158. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727–33.
159. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Mar 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360>
160. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Who [Internet]. 2020;2019(January):12. Available from: [https://www.who.int/internal-publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178529/1/WHO_MERS_Clinical_15.1_eng.pdf](https://www.who.int/internal-publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178529/1/WHO_MERS_Clinical_15.1_eng.pdf)
161. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2020 Mar;1. Available from: <http://journals.lww.com/10.1097/INF.0000000000002660>

Nombres y perfiles de los autores y participantes

Sección IV. Diagnóstico de los casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19

Alfonso J. Rodríguez-Morales,
MD, MSc Parasitología, DTM&H Medicina Tropical,
FRSTM&H(Lon), FTTM RCPS(Glasg) Medicina del Viajero,
FACE Epidemiología, HondSc Salud Publica.
Grupo de Investigación Salud Pública e Infección.
Facultad de Ciencias de la Salud,
Universidad Tecnológica de Pereira (UTP),
Grupo de Investigación Biomedicina, Facultad de Medicina,
Fundación Universitaria Autónoma de las Américas

Carlos Arturo Álvarez Moreno
Médico Infectólogo; MSc Epidemiología clínica; PhD
Vicepresidente de Salud. Clínica Colsanitas.
Profesor titular Facultad de Medicina Universidad Nacional
de Colombia

Carlos Augusto Solórzano Ramos
Médico especialista en Medicina Interna,
Residente de segunda especialidad en Infectología
Universidad Nacional de Colombia.
Asociación Colombiana de Infectología – ACIN

Carlos Gaidos
Presidente Academia Colombiana de Patología Oral.
Subred Integrada de Servicios de Salud Norte. Hospital
Simón Bolívar.
Miembro Junta Directiva Estamento Científico
Subred Integrada de Servicios de Salud Norte.
Miembro Junta Directiva ASSOSAL
Federación Odontológica Colombiana

Carlos Humberto Saavedra Trujillo
Profesor titular Universidad Nacional de Colombia.
Especialista en medicina Interna y patología infecciosa.
MSc en epidemiología clínica
Asociación colombiana de Infectología
Hospital universitario Nacional
Clínica universitaria Colombia

Dabeiba Adriana García
Odontóloga
Pontificia Universidad Javeriana Facultad de Odontología

Diana Cristina Ortiz Marín
Infectóloga infantil
IPS universitaria Clínica León XIII.
Sura EPS.
Docente Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín

Carlos Humberto Saavedra Trujillo
Profesor titular Universidad Nacional de Colombia.
Especialista en medicina Interna y patología infecciosa.
MSc en epidemiología clínica
Asociación colombiana de Infectología
Hospital universitario Nacional
Clínica universitaria Colombia

Diego Andrés Castañeda Peláez
Odontólogo - Especialista en Patología y Cirugía Bucal -
Magister en Ciencias Básicas Biomédicas - Estudiante PhD en
Ciencias Biológicas
Docente Asistente UAN
Universidad Antonio Nariño

Fabio Alexander Sierra Matamoros
Psicólogo. Magister en epidemiología clínica.
Subdirección técnica. Instituto de Evaluación Tecnológica en
Salud –
Docente programa Maestría en Epidemiología Clínica -
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS)

Isabel Cristina Hurtado Pediatra
Infectóloga
Universidad del Valle Secretaria Departamental de Salud del
Valle

Iván Arturo Rodríguez Sabogal
Médico Internista, epidemiólogo clínico
Especialista en Enfermedades Infecciosas UdeA.
Infectólogo Hospital San Vicente Fundación Rionegro.
Corporación para Investigaciones Biológicas.
Medellín. Fiscal Médico ACIN Nacional

Jaime E. Castellanos
Odontólogo, MScen farmacología, Phd en Bioquímica
Instituto de Virología.
Universidad El Bosque

Juan Francisco López Cubillos
Médico infectólogo pediatra
Fundación Hospital de la Misericordia

Julián Gallón
Odontóloga
Pontificia Universidad Javeriana Facultad de Odontología

Karen Melissa Ordóñez Díaz
Médica internista infectóloga.
ESE Hospital Universitario San Jorge de Pereira.
SES Hospital Universitario de Caldas.
Clínica San Rafael.
Docente programa Medicina Crítico y Cuidado Intensivo.
Universidad Tecnológica de Pereira

Magda Beltrán León
Bacterióloga, Magister en Infecciones y Salud en el Trópico
Laboratorio de Virología - Universidad Nacional de Colombia
Colegio Nacional De Bacteriología CNB – Colombia

María Angélica Maya Restrepo
Especialista en medicina interna, UPB Especialista en
enfermedades infecciosas, UDeA Infectóloga del Hospital
San Vicente de Paul presidente del capítulo Antioquia ACIN

María Isabel Mosquera Heredia
Bacterióloga Magíster en Ciencias Básicas Biomédicas
Profesora departamento de medicina Universidad del Norte
Colegio Nacional de Bacteriología CNB

Osmar Alberto Pérez S.
Especialista en Medicina Interna y Cardiología
Cardiólogo Fundación Clínica Shaio
Cardiólogo Cobos Medical Center

Docente Universidad El Bosque
Docente Universidad de la Sabana
Coordinador de la Sección Académica: "Puesta Al Día" De La
Sociedad Colombiana De Cardiología

Sandra Liliana Valderrama Beltrán
Especialista en Infectología
Master en Epidemiología Hospitalaria Hospital Universitario
San Ignacio Pontificia Universidad Javeriana

Sergio Andrés Remolina Granados
Medicina interna - Infectología
Clínica DESA de Cali. Clínica Nueva de Cali.
Clínica Nueva Rafael Uribe Uribe.
National Clínicos Centenario. Clínica Nueva el Lago.
Asesor E.S.E Dermatológico Federico Lleras.
Asociación Colombiana de Infectología -ACIN

Smith Yesid Chaparro Zuñiga
Médico Internista - Universidad el Bosque.
Fellow Infectologia - Universidad del Rosario

Sonia Bohorquez
Odontóloga
Universidad Nacional de Colombia Facultad de Odontología

Sonia Maria Restrepo Gualteros
Neumóloga pediatra
Universidad Nacional de Colombia,
Universidad El Bosque
Hospital de la Misericordia,
Hospital Universitario San Ignacio,
Fundación Neumológica Colombiana
ACNP ACMEs

Virginia Abello Polo
Medicina Interna- Hematología
Hospital de San José
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud
Clínica del Country
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO)

1. Universidad Nacional de Colombia
2. Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Sede Pereira
3. Pontificia Universidad Javeriana
4. Universidad Antonio Nariño
5. Universidad el Bosque
6. Universidad del Quindío
7. Universidad del Valle
8. Universidad Icesi
9. Universidad Libre Seccional Cali
10. Universidad Tecnológica de Pereira
11. Academia Colombiana de Patología Oral
12. Academia Nacional de Medicina
13. Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología
14. Asociación Colombiana de Cirugía
15. Asociación Colombiana de Cirugía Artroscópica – ACCAT
16. Asociación Colombiana de Cirugía Vascular y Angiología
17. Asociación Colombiana de Coloproctología
18. Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos (ACCPaliativos)
19. Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica
20. Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes Y Metabolismo
21. Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva
22. Asociación Colombiana de Especialistas en Medicina de Urgencias y Emergencias – ACEM
23. Asociación Colombiana de Facultades de Medicina ASCOFAME
24. Asociación Colombiana de Farmacovigilancia
25. Asociación Colombiana de Fisioterapia
26. Asociación Colombiana de Gastroenterología
27. Asociación Colombiana de Gerontología y Geriátrica
28. Asociación Colombiana de Ginecólogos Oncólogos
29. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología ACHO
30. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica ACHOP
31. Asociación Colombiana de Hepatología
32. Asociación Colombiana de Medicina Aeroespacial
33. Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo
34. Asociación Colombiana de Medicina del Sueño
35. Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación
36. Asociación Colombiana de Medicina Interna
37. Asociación Colombiana de Medicina Osteopática – ACMOST
38. Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial
39. Asociación Colombiana de Neumología pediátrica
40. Asociación Colombiana de Neonatología
41. Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax
42. Asociación Colombiana de Neurología
43. Asociación Colombiana de Otorología y Neurología
44. Asociación Colombiana de Otorrinolaringología, Cirugía de Cabeza y Cuello, Maxilofacial y Estética Facial
45. Asociación Colombiana de Psiquiatría
46. Asociación Colombiana de Químicos Farmacéuticos Hospitalarios
47. Asociación Colombiana de Radiología
48. Asociación Colombiana de Reumatología
49. Asociación Colombiana de Sociedades Científicas
50. Asociación Colombiana de Trasplante de Órganos
51. Asociación Colombiana de terapia Neural (medicina Neuralterapética) ACOLTEN
52. Asociación Colombiana de Trauma
53. Asociación Colombiana de Virología
54. Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor –ACED
55. Asociación de Medicina del Deporte de Colombia
56. Asociación de Cuidados Paliativos de Colombia ASOCUPAC
57. Colegio Colombiano de fisioterapeutas
58. Colegio Colombiano de Fonoaudiólogos
59. Colegio Colombiano de Hemodinamia e Intervencionismo Cardiovascular
60. Colegio Colombiano de Odontólogos
61. Colegio Colombiano De Psicólogos
62. Colegio Nacional De Bacteriología CNB – Colombia
63. Colegio Colombiano de Terapia Ocupacional
64. Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología FECOLSOG
65. Federación Odontológica Colombiana
66. Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación
67. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
68. Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología SCCOT
69. Sociedad Colombiana de Cirugía Pediátrica
70. Sociedad Colombiana de Medicina China y Acupuntura
71. Sociedad Colombiana de Medicina familiar
72. Sociedad Colombiana de Oftalmología
73. Sociedad Colombiana de Pediatría
74. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica SLIPE
75. Red Latinoamericana de Investigación en Enfermedad por Coronavirus 2019 - LANCOVID
76. Instituto Nacional de Cancerología - ESE
77. Fundación Valle del Lili
78. Clínica Colsanitas
79. Clínica de Oftalmología San Diego
80. Clínica Las Américas Auna
81. Fundación Clínica Infantil Club Noel de Cali
82. Fundación HOMI Hospital Pediátrico La Misericordia
83. Hospital Clínica San Rafael
84. Hospital Universitario Nacional de Colombia
85. Hospital Universitario San Ignacio
86. Centro Medico Imbanaco
87. Fundación Cardioinfantil
88. Fundación Hospital San Carlos
89. Unidad de Geriátrica y Cuidados Paliativos SES Hospital Universitario de Caldas

Avalan:



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA



Pontificia Universidad
JAVERIANA
Colombia



UNIVERSIDAD
EL BOSQUE
Vigilada Mineducación



UNIVERSIDAD
DEL QUINDÍO



Universidad
del Valle



Universidad Tecnológica
de Pereira



ACADEMIA COLOMBIANA DE PATOLOGÍA ORAL



Asociación Colombiana de Alergia,
Asma e Inmunología (ACAAI).



ASOCIACIÓN
COLOMBIANA
DE CIRUGÍA



Asociación Colombiana
de Coloproctología



ACC Paliativos
Asociación Colombiana
de Cuidados Paliativos



AsoColDerma®
Asociación Colombiana de Dermatología
y Cirugía Dermatológica



Asociación Colombiana
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo
Fundada en 1950



Asociación Colombiana de Especialistas
en Medicina de Urgencias y Emergencias



ASCOFAME
Asociación Colombiana de
Facultades de Medicina



ASOCIACIÓN
COLOMBIANA DE
FARMACOVIGILANCIA



ASCOFI
ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE FISIOTERAPIA



Asociación Colombiana
de Gastroenterología
Fundada en 1947





SOCOLMEDA
Sociedad Colombiana de Medicina China y Acupuntura
哥伦比亚中医针灸协会

