



GRUPO DESARROLLADOR

EXPERTOS TEMÁTICOS

Coordinador del Consenso

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

Relatores

Carlos Alberto Acevedo Medina
Carlos Augusto Solórzano
Diana Carolina Medina Ramos
Erika Paola Vergara
Gabriel Alonso Rodríguez Caicedo
Juan Sebastián Bravo Ojeda
María Alejandra Caro Flautero
Paula Bibiana Arraut Collazos
Raúl Eduardo Rivera Quiroga

EXPERTOS METODOLÓGICOS

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

Kelly Estrada Orozco - Coordinadora
Ani Julieth Cortés Muñoz
Camilo De La Pava
Erika León Guzmán
Fabio Alexander Sierra Matamoros
Karime Osorio Arango
Lorena Mesa Melgarejo
Magda Cepeda
Nathalie Ospina Lizarazo
Stefany Díaz Ríos

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

Adriana Díaz Maldonado
Adriana Patricia Camero Lascano
Alberto Buitrago Gutiérrez
Alberto Jiménez Guzmán
Alejandro Concha Mejía
Alejandro Román González
Alfonso J. Rodríguez-Morales
Álvaro Adolfo Faccini Martínez
Álvaro Javier Narváez Mejía
Andersson Lufandt Roza Albarracín
Andrea Catalina Rojas Rodríguez
Andrea Otero Ospina
Andrés Felipe Zea-Vera
Andrés M. Rubiano
Andrés Omar Guardias Martínez
Ángel Alberto García Peña
Ángela Liliana Londoño Franco
Ángela María Giraldo Montoya
Antonio Lara García
Arecio Peñalosa - Ramírez

Astrid I. Arrieta Molinares
Aylen Vanessa Ospina Serrano
Bonell Patiño Escobar
Bladimir Alejandro Gil Valencia
Camilo Quiroga Vergara
Carlos Alberto Gaidos Nates
Carlos Alberto Pardo González
Carlos Alberto Ramírez Serrano
Carlos Alberto Restrepo Peláez
Carlos Alberto Vargas Báez
Carlos Arturo Álvarez Moreno
Carlos Edgar Figueroa
Carlos Enrique Conde Martin
Carlos Hernando Gómez Quintero
Carlos Humberto Saavedra Trujillo
Carlos Navas
Carlos Mario Gómez
Carolina Mora Díaz
Carolina Rodríguez Méndez
Carolina Sardi Correa

Carlos Arango
César Hernández Chica
Claudia Marcela Poveda Henao
Claudia Patricia Beltrán Arroyave
Cristian Camilo Giraldo Ramírez
Diego Alberto Molina Ramírez.
Diego Andrés Castañeda Peláez
Diego Alonso Gil Alzate
Diego F. Salinas Cortés
Edgar Clavijo
Edgar O. Beltrán
Edith Ángel Müller
Eduardo López Medina
Edwin Antonio Jauregui Cuartas
Edwin Silva Monsalve
Elisabeth Ramos Bolaños
Ernesto Martínez Buitrago
Fabián Andrés Rosas Romero
Fabián Cardona Medina
Felipe Andrés Mejía Sánchez



Federico A. Silva Sieger
Fernando García Del Risco
Francisco José Molina Saldarriaga
Franco Eduardo Montufar
Franklin José Espitia De La Hoz
Fredy Ariza Cadena
Fredy O. Guevara P.
Gabriel Fernando Mejía Villate
Germán Barón Castañeda
Germán Camacho Moreno
Germán Díaz Santos
Gerson Arias León
Guillermo Ortiz Ruíz
Gustavo Eduardo Roncancio Villamil
Hans Fred García Araque
Harold Arévalo
Héctor Alonso Parra
Héctor Rojas Ramírez
Héctor Romero Díaz
Henry Leonardo Martínez
Henry Mendoza Ramírez
Henry Tovar Cortés
Hernando Vargas Uricoechea
Herson Luis León González
Humberto Martínez Cordero
Igor Ramírez
Irene Camila Pérez
Isabel Cristina Hurtado
Iván Arturo Rodríguez Sabogal
Iván Felipe Gutiérrez
Iván Molina Ramírez.
Iván Ramiro Tenorio Barragán
Jaime Alberto Patiño Niño
Jaime E. Castellanos
Jaime Enrique Donado Manotas
Jairo Pérez Franco
Javier Cabrera Guerra
Javier Ricardo Garzón Herazo
Jazmín Stella Ariza Tarazona
Jean Paul Vergara
Jesús Andrés Benavides Serralde
Jesús Tapia García
Jorge Alberto Carrillo Bayona
Jorge Alberto Cortés Luna
Jorge Andrés Rubio Romero
Jorge Enrique Gomez Marin
Jorge Hernando Ulloa

Jorge Herrera
Jorge Coronado Daza
Jorge Mario Castro
Jorge René Estupiñán Guzmán
José Alberto Prieto
José Alejandro Mojica Madera
José Antonio Rojas Gambasica
José L. Castillo
José Luis Accini
José Luis Osmar Rueda
José Millán Oñate Gutiérrez
José Yesid Rodríguez Quintero
Juan Camilo Jaramillo Bustamante
Juan Carlos Jiménez Illera
Juan Enrique Sebá B.
Juan Farid Sánchez López
Juan Felipe Monroy Barreneche
Juan Francisco López Cubillos
Juan José Yepes Núñez
Juan Pablo Osorio Lombana
Juan Pablo Rojas Hernández
Julio César Gómez Rincón
Karen Melissa Ordóñez Díaz
Laura Galvis Blanco
Laura Mendoza Rosado
Lázaro Antonio Arango Molano
Leonar Giovanni Aguiar Martínez
Leslie Ivonne Martínez De la Barrera
Lilian Orozco Santiago
Lilian Torregrosa A.
Lina María Saldarriaga Rivera
Lina María Villa Sánchez
Lucrecia del Rosario Mojica Silva
Luis Felipe Cabrera Vargas
Luis Humberto Jiménez
Luisa Fernanda Rodríguez-Campos
Luz María Gómez Buitrago
Magda Beltrán León
Manuel Andrés Garay Fernández
Manuel Conrado Pacheco Gallego
María Adelaida Córdoba Núñez
María Angélica Maya Restrepo
María Angélica Bazurto
María Angelita Salamanca Benavides
María Eulalia Tamayo Pérez
María Fernanda Martínez Flórez
María Isabel Mosquera Heredia

María Fernanda Atuesta
María Fernanda Quiroga Ríos
Martha I. Alvarez L.
Mauricio De La Espriella
Mauricio Orrego
Mauricio Pedraza Ciro
Mauricio Zuluaga Botero
Miguel Cristancho
Milena Villamil Osorio
Natalia González Leal
Nelly Beltrán López
Nestor Iván Cardona
Nhora Luzmith Ortiz Salas
Nicolás Arboleda Ariza
Nubia Fernanda Sánchez Bello
Oscar Alfredo Beltrán Galvis
Oscar Guevara Cruz
Pablo Vásquez Hoyos
Paola Marcela Ruiz Ospina
Patricia Reyes Pabón
Pedro Fernando Giraldo
Pilar Guarnizo Zuccardi
Pío López
Ranniery Humberto Acuña Cordero
Ricardo Silva Rueda
Rubén Eduardo Lasso Palomino
Sandra Jaqueline Beltrán Higuera
Sandra Liliana Parra Cubides
Sandra Liliana Valderrama Beltrán
Sandra Milena Morales Uchima
Santiago Hernández
Sebastián Mejía Barreto
Sergio Andrés Remolina Granados
Sonia Isabel Cuervo Maldonado
Sonia María Restrepo Gualteros
Stefania Martignon
Tatiana García Rey
Virginia Abello Polo
Víctor Hugo Nieto Estrada
Virna Medina
Viviana Avila
Viviana Andrea Ortiz Mayorga
Wbeimar Andrey Rivera Pérez
Wilmer Villamil Gómez
Ximena García Quintero

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.

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.
- 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) 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 Wuham, 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 serológicas de detección IgM/IgG por diferentes técnicas (ELISA, Inmuno cromatográficas 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 inmuno cromatográficas 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 inmucromatografía 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).

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

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 Inmuncromatográficas). 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 nasofaríngeo.
- 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.

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.

¿Cuál 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 pri-

mera 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 congestión 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), Dimero 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 Dimero-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 recomienda 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 reactivos 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.

Recomendaciones

- 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 considera que la presencia de anormalidad en la función renal al ingreso del paciente con sospecha o infección confirmada por SARS-CoV-2/COVID19 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

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

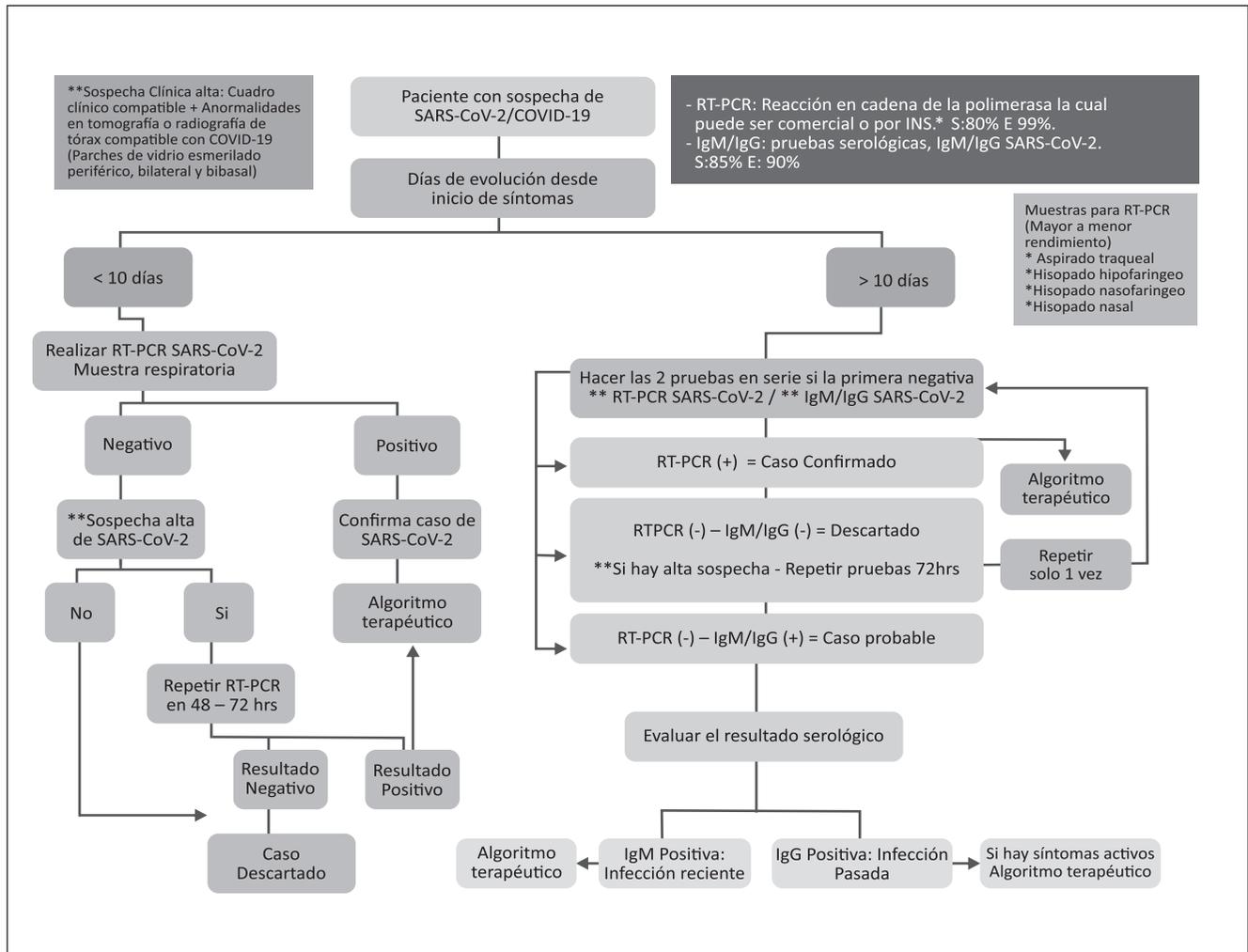
- Las pruebas invasivas recomendadas para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 serán mini lavado bronquial y aspirado traqueal a ciegas con sistema cerrado.

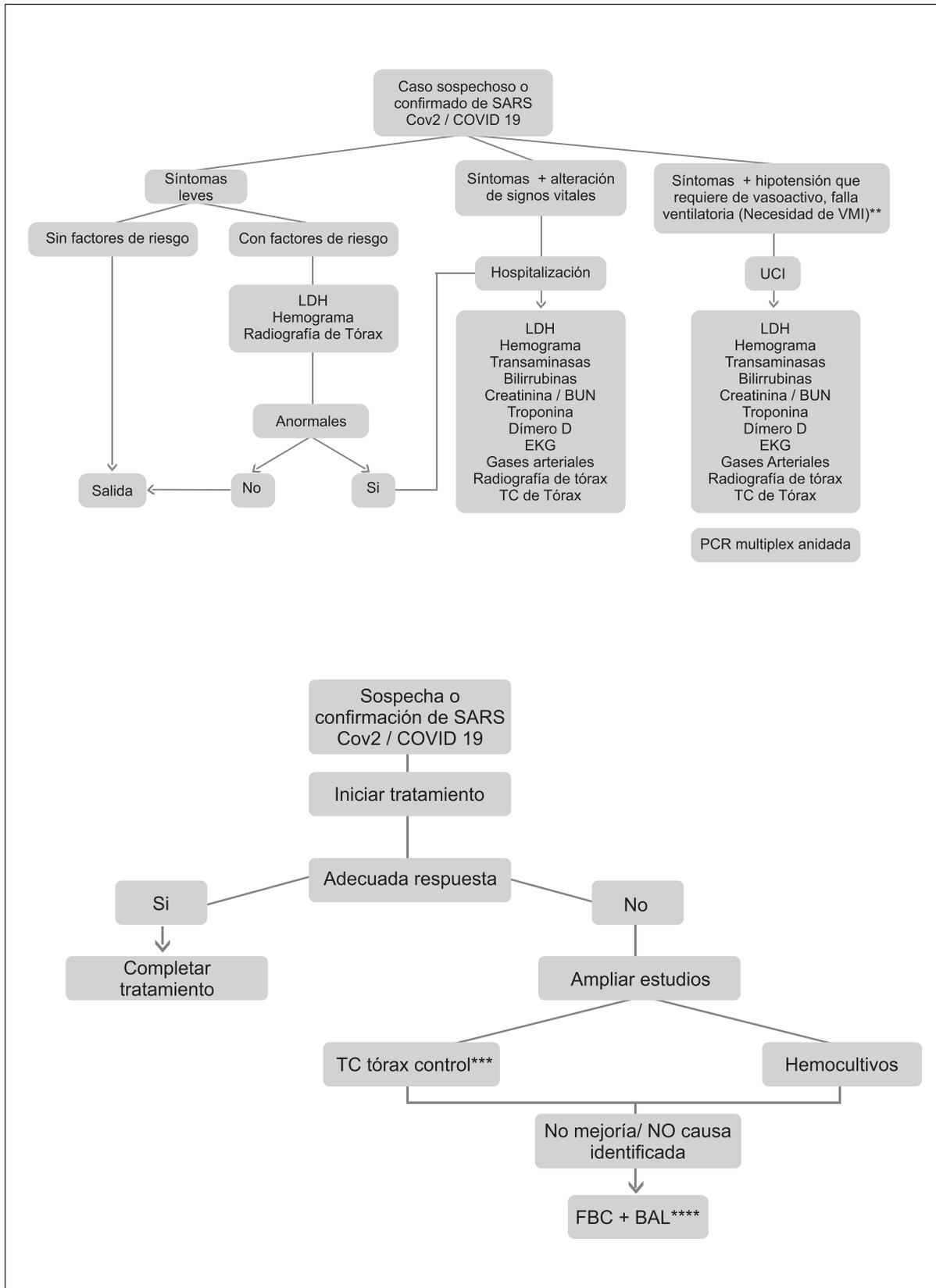
Fuerte a favor

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.

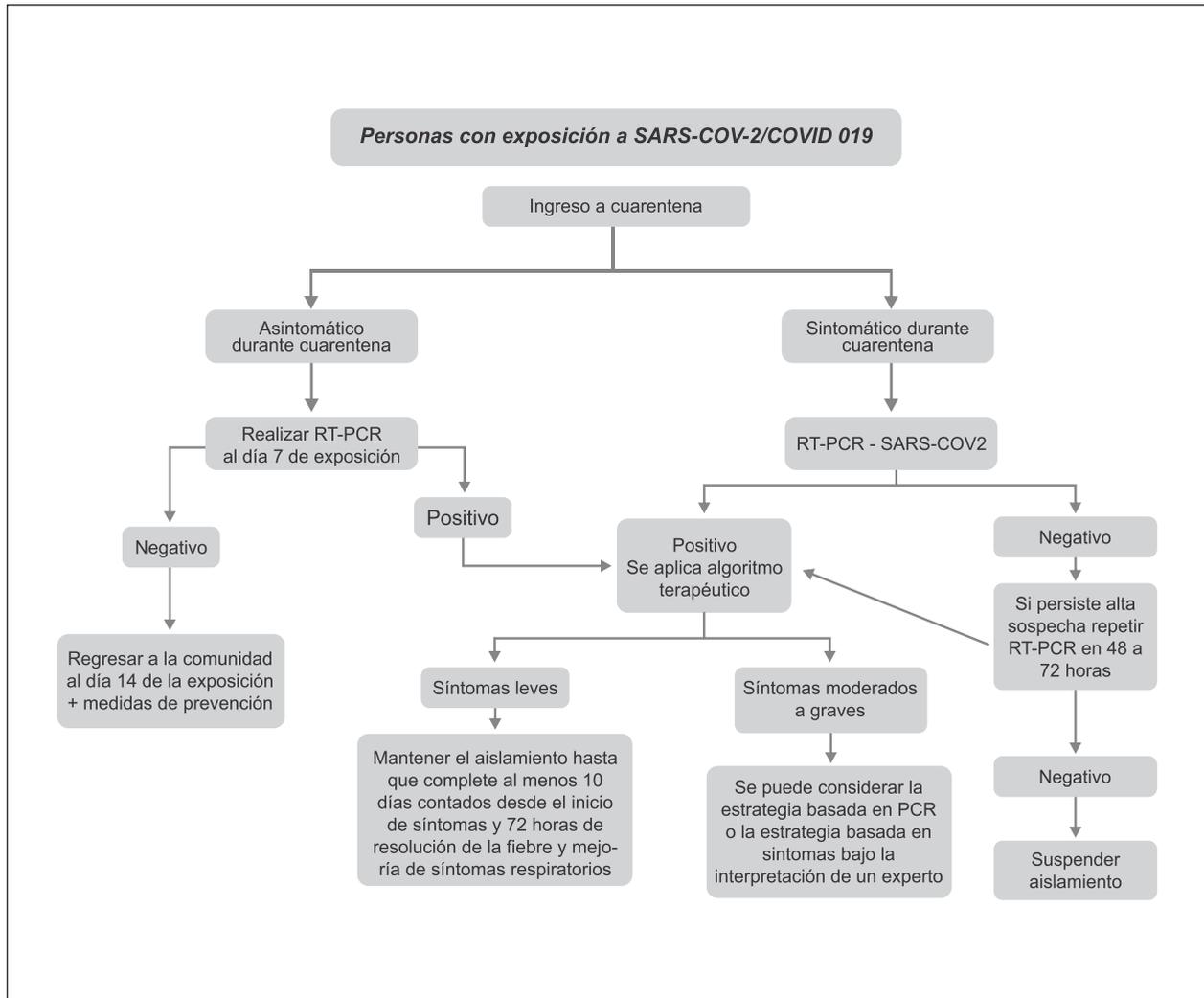
IV.7. ¿Cuál es el flujograma de diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19?





*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?



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;
14. Gomez-Marin 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 Virología. *Infect Forthcom.* 2020;
 15. Tom MR, Mina MJ. To Interpret the SARS-CoV-2 Test, Consider the Cycle Threshold Value. *Clin Infect Dis.* 2020;
 16. 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;
 17. 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;
 18. 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>
 19. 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;
 20. 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>
 21. 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;
 22. 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;
 23. 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.
 24. 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>
 25. 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;
 26. 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;
 27. 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.
 28. 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>
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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>
 32. 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>
 33. 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.
 34. 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;
 35. 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>
 36. 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
 37. 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
 38. 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.
 39. 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.
 40. Mercado-Reyes M, Delgado G, Zabaleta G, Estrada-Orozco K, Robayo A, Arévalo A. AMS Internacional 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.
 41. Touzard-Romo F, Tapé C, Lonks JR. Co-infection with SARS-CoV-2 and Human Metapneumovirus. *R I Med J* (2013). 2020;
 42. 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>
 43. 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.
 44. 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>
 45. Atwood 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;
 46. 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.
 47. 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;
 48. 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;
 49. 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.
 50. 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;
 51. 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;
 52. 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;
 53. 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;
 54. 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).
 55. 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?_cid=mm6914e1_w
56. 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).
 57. 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. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;
 58. 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>
 59. 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.
 60. 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.
 61. 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>
 62. 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>
 63. 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>
 64. 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>
 65. 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.
 66. 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)
 67. MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, Ridha 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).
 68. 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)
 69. 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>
 70. 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.
 71. 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>
 72. 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>
 73. 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 .
 74. 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.
 75. 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>
 76. 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
 77. 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.
 78. Franquet T. Imaging of pulmonary viral pneumonia. Vol. 260, *Radiology*. Radiology; 2011. p. 18–39.
 79. 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>
 80. 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>
 81. 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.
 82. 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>
 83. 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.
 84. 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>
 85. 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 -
 86. 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/>
 87. 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;
 88. 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.
 89. 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>
 90. 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)
 91. 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>



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

Avalan:



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA



Pontificia Universidad
JAVERIANA
Colombia



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



Asociación Colombiana
de Coloproctología



Asociación Colombiana de Especialistas
en Medicina de Urgencias y Emergencias



Asociación Colombiana
de Gastroenterología
Fundada en 1947





