



## Revisión

## Confiabilidad diagnóstica de la técnica del lavado broncoalveolar respecto al hisopado nasofaríngeo de la prueba RT-PCR en tiempo real para la detección del virus SARS-CoV-2. Una revisión sistemática y metaanálisis

*Diagnostic reliability of the bronchoalveolar lavage technique compared to the nasopharyngeal swab of the real-time RT-PCR test for the detection of SARS-CoV-2 virus. A systematic review and meta-analysis*

Raquel Cuéllar-Laureano<sup>1</sup> y Martha A. Sánchez-Rodríguez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Alumna del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM.

<sup>2</sup> Profesora de Carrera Titular C de la Carrera de Química Farmacéutico-Biológica, FES Zaragoza, UNAM

### RESUMEN

**Introducción.** A partir del surgimiento del SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró oficialmente como pandemia y estableció a la RT-PCR en tiempo real de muestras de hisopado nasofaríngeo (HNO) como la prueba diagnóstica estándar de oro, con diferentes tipos de muestras. **Objetivo.** Presentar una síntesis de conocimiento sobre la confiabilidad diagnóstica de la muestra obtenida por medio del lavado broncoalveolar (LBA) con respecto al HNO, para identificar el virus SARS-Cov-2 a través de la RT-PCR en tiempo real. **Método.** Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de estudios en PubMed, SciELO, LILACS, Web of Science y Epistemonikos acorde con los lineamientos internacionales de PRISMA. Se analizaron los estudios publicados hasta el día 17 de septiembre de 2021. **Resultados.** Se encontró un total de 680 estudios. Una vez revisados los textos completos, 7 estudios cumplieron los criterios de elegibilidad para la revisión sistemática y 2 estudios se incluyeron en el metaanálisis. Los estudios incluidos permiten considerar al LBA como una muestra adecuada para el diagnóstico de la COVID-19, sobre todo en pacientes con síntomas característicos de la enfermedad, con valores de sensibilidad entre 83% (IC95%: 36-100%) y 91% (IC95%: 59-100%) y de especificidad entre 72% (IC95%: 64-80%) y 100% (IC95%: 90-100%). **Conclusiones.** La sensibilidad y especificidad del LBA de la prueba diagnóstica son altas en comparación con el HNO; sin embargo, es necesario llevar a cabo más estudios para confirmar los hallazgos.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2; COVID-19; confiabilidad de lavado broncoalveolar; hisopado nasofaríngeo; RT-PCR.

### ABSTRACT

**Introduction.** After the emergence of SARS-CoV-2, which causes COVID-19 disease, the World Health Organization (WHO) officially declared it a pandemic and established real-time RT-PCR of nasopharyngeal swab samples (NP) as the standard or "gold" diagnostic test, with different types of samples. **Objective.** To present a synthesis of the knowledge on the diagnostic reliability of the sample obtained through bronchoalveolar lavage (BAL) concerning the nasopharyngeal swab (NS) to identify SARS-CoV-2 virus through real-time RT-PCR. **Method.** A systematic review of studies was carried out in PubMed, SciELO, LILACS, Web of Science and Epistemonikos databases according to PRISMA international guidelines. The studies published up to September 17th, 2021 were analyzed. **Results.** A total of 680 studies were found. After reviewing the full texts, 7 studies met the eligibility criteria for the systematic review and 2 studies were included in the meta-analysis. The included studies allow us to consider BAL as an adequate sample for the diagnosis of COVID-19, especially in patients with characteristic symptoms of the disease, with sensitivity values between 83% (95% CI: 36-100%) and 91% (95% CI: 59-100%) and specificity between 72% (95% CI: 64-80%) and 100% (95% CI: 90-100%). **Conclusions.** The sensitivity and specificity of the BAL diagnostic test are high compared to NP. However, more studies are needed to confirm the findings.

**Keywords:** SARS-CoV-2; COVID-19; Bronchoalveolar lavage; Nasopharyngeal swab; RT-PCR; false negative result.

**Correspondencia:** Martha A. Sánchez-Rodríguez

E.mail: masanrod@comunidad.unam.mx

Artículo recibido: 4 de febrero de 2022

Artículo aceptado: 10 de mayo de 2023

Cuéllar-Laureano R. y Sánchez-Rodríguez MA. Confiabilidad diagnóstica de la técnica del lavado broncoalveolar respecto al hisopado nasofaríngeo de la prueba RT-PCR en tiempo real para la detección del virus SARS-CoV-2. Una revisión sistemática y metaanálisis. *CyRS*. 2023; 5(1):27-47

DOI: <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2023.5.1.4>



## INTRODUCCIÓN

A partir del surgimiento del SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, y que la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró oficialmente como pandemia,<sup>1</sup> se estableció a la RT-PCR en tiempo real (por sus siglas en inglés *Real time Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction*) como la prueba diagnóstica estándar o “de oro”, debido a que el SARS-CoV-2 es un virus ARN de cadena sencilla con polaridad positiva y termolábil.<sup>2,3</sup> Para el diagnóstico de este tipo de virus se requiere realizar una transcripción inversa (RT) para obtener una cadena sencilla de ADN a partir del ARN vírico (ADN complementario o ADNc), la cual sirve de “molde” para la síntesis de su cadena complementaria y así formar una doble hélice de ADN, condición necesaria para llevar a cabo la técnica de PCR en tiempo real.<sup>4</sup> Esta prueba diagnóstica es la más utilizada a nivel internacional por ser rápida, sensible y precisa para detectar el material genético de diversos patógenos, como los virus ARN.<sup>5</sup>

El diagnóstico del SARS-CoV-2 inicia con la recolección de las muestras que, por recomendación de la OMS, puede ser con la combinación de hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo (HNO) de vías respiratorias altas, con la finalidad de aumentar la carga viral y favorecer la sensibilidad de la prueba diagnóstica y mejorar la confiabilidad del diagnóstico,<sup>2</sup> cuyo método de obtención de la muestra es considerado como el más confiable (estándar de oro). Aunque una opción de toma de muestra para pacientes con enfermedad más grave o en casos especiales como niños pequeños inmunocomprometidos o inmunocompetentes es la toma a través del lavado broncoalveolar (LBA).<sup>5</sup> Al respecto, para esta técnica la muestra es tratada con diversas soluciones químicas que ayudan a eliminar sustancias que puedan interferir en la extracción del ARN, como las proteínas y las grasas. Al extracto de ARN, que es una mezcla de material genético del paciente y del virus, si éste se encuentra presente, se le induce la transcripción inversa añadiendo una enzima específica.<sup>4</sup>

Al respecto de la técnica de HNO la toma de muestra con hisopo flexible se lleva a cabo in-

troduciendo el lapicero en una de las fosas nasales, en línea recta, de forma paralela al paladar, hasta la abertura externa de la oreja o hasta encontrar resistencia. Se recomienda no usar hisopos de algodón, de alginato de calcio o con ejes de madera, debido a que contienen sustancias que pueden interferir en la prueba diagnóstica RT-PCR en tiempo real. Lo recomendable son los hisopos con punta sintética (Dacrón, poliéster, rayón, etc.). Se rota el hisopo suavemente, aproximadamente de 5 a 10 segundos, retirándolo con giros suaves, para, posteriormente introducirlo en el recipiente primario de transporte.<sup>2,6</sup>

Las muestras obtenidas por LBA han demostrado ser confiables, debido a que se consigue una mayor carga viral, por lo que podría ser considerada como una muestra de alta calidad para el diagnóstico, aunque es una prueba considerada invasiva para emplearse rutinariamente,<sup>7,8</sup> además de ser una técnica no estandarizada, condiciones que limitan su uso. La técnica más común para obtener LBA es la fibrobroncoscopia, la cual consiste en la instilación a través del broncofibroscopio con un volumen determinado de suero fisiológico (generalmente entre 120 y 200 mL) a través de un segmento o subsegmento pulmonar. Se recomienda el uso del lóbulo medio o llingula por ser segmentos declives en posición de decúbito. El líquido para el lavado se instila en alícuotas de 20 a 50 mL con una jeringa. Después de cada instilación se realiza una aspiración suave, manual con la misma jeringa (o con aspiración mecánica suave, con una presión de 5 cm de agua). Es importante recalcar que la técnica se debe ajustar a cada paciente, para obtener la máxima cantidad de líquido instilado sin provocar que se mezcle con fluido hemorrágico. El fluido debe verterse en frascos de plástico o vidrio siliconado para retardar la adherencia de las células a la pared y ha de ser mantenido a 4° C hasta su estudio, el cual no debe diferirse más de dos horas.<sup>9,10</sup>

La detección del virus en forma temprana, rápida y precisa disminuye el nivel de contagio en las poblaciones y permite tratamientos oportunos, el aislamiento del enfermo y el seguimiento de

los contactos de éste;<sup>11</sup> sin embargo, los falsos negativos en las pruebas diagnósticas han sido un factor determinante en la cadena de contagios. A lo largo de la pandemia, se han reportado diferentes factores que pueden alterar los diagnósticos, generando falsos positivos y falsos negativos en la prueba RT-PCR en tiempo real. Una persona con un resultado negativo de RT-PCR en la prueba inicial, con un resultado positivo posterior, se considera un diagnóstico falso negativo. Entre los factores que alteran el resultado diagnóstico destacan la carga viral en la zona anatómica de donde se obtiene la muestra, procesamiento de la muestra, el rendimiento de los kits de la prueba diagnóstica y periodo de la enfermedad; sin embargo, la carga viral y la calidad de la muestra son factores de gran importancia para un diagnóstico certero<sup>12,13</sup> por lo que es necesario considerar si el LBA es una mejor opción para un buen diagnóstico.

Con base en lo expuesto, resulta necesario tener un conocimiento preciso respecto a los estudios realizados sobre la utilidad clínica del LBA para el diagnóstico de la COVID-19, por lo que una de las mejores estrategias metodológicas para este objetivo es la realización de revisiones sistemáticas (RS) y meta-análisis, acordes con los lineamientos internacionales que PRISMA (del inglés, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).<sup>14</sup> Por tal motivo, el propósito del presente trabajo es obtener la evidencia sobre la confiabilidad diagnóstica del LBA respecto al HNO de la prueba RT-PCR en tiempo real, para detectar al virus SARS-CoV-2.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### **Estrategia de investigación**

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática acorde con los lineamientos internacionales de PRISMA<sup>14</sup>. Los ítems informados para las revisiones sistemáticas y los protocolos de metanálisis (PRISMA) se utilizaron para realizar esta revisión. El resumen detallado de esto se encuentra en el Apéndice A.

La pregunta de investigación se estableció siguiendo el acrónimo PICO (Población, Interven-

ción, Comparación y Resultados): (i) P, pacientes con coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2); (ii) I, muestra extraída con lavado broncoalveolar; (iii) C, muestra extraída con hisopo nasofaríngeo; (iv) O, resultados con la prueba RT-PCR en tiempo real. Investigamos artículos publicados hasta el 17 de septiembre de 2021 a través de 5 bases de datos (*PubMed, SciELO, LILACS, Web of Science y Epistemonikos*), con las palabras clave de búsqueda: "SARS-CoV-2" OR "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" AND "COVID-19" AND "Bronchoalveolar lavage fluid" AND "Nasopharyngeal swab" AND "Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction" OR "RT-PCR" AND "false negative result" y la combinación entre ellas.

### **Criterio de elegibilidad**

Para que los estudios fueran incluidos en esta revisión sistemática, debían cumplir con los siguientes diseños: estudios transversales analíticos, casos y controles y cohorte; con pacientes que manifestaron síntomas típicos de la enfermedad COVID-19 (criterios clínicos), que la prueba diagnóstica fuera RT-PCR en tiempo real con muestras obtenidas con HNO y LBA; textos en español e inglés. Se excluyeron artículos con diseño de estudio: reporte de caso.

### **Selección de artículos**

Los autores (RC-L y MAS-R) realizaron una revisión independiente del artículo en cada etapa, considerando los criterios de inclusión/exclusión. Se utilizó una base de datos en Excel para el seguimiento en el proceso de revisión. En los desacuerdos entre ambos autores, un tercer autor (ODC-M) confirmó la elegibilidad de acuerdo con los criterios de selección. Se inició eliminando artículos repetidos. A continuación, se procedió a seleccionar artículos con base en el título y resumen. Posteriormente se procedió a revisar el texto completo de cada artículo para realizar una síntesis cualitativa y metaanálisis.

### **Recopilación de datos**

Los estudios elegibles fueron revisados por dos autores, la extracción de datos fue realizada por



un investigador (RC-L) y luego verificada independientemente por el otro investigador (MAS-R). Se extrajeron los siguientes datos: primer autor, año de publicación, tipo de estudio, clasificación de los pacientes de acuerdo con sus características de ingreso hospitalario, prueba diagnóstica, los resultados previos y el diagnóstico definitivo, los hallazgos estadísticos y los factores probables de los falsos negativos. Posteriormente se compararon los datos recopilados y, en caso de desacuerdo, se revisó nuevamente el artículo.

### **Evaluación del riesgo de sesgo**

Para evaluar la calidad de los estudios de casos y controles y estudios de cohorte, se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios no aleatorizados,<sup>15</sup> clasificándose los dominios como de riesgo bajo, moderado y alto de sesgo. Las discrepancias con respecto a la evaluación del riesgo de sesgo se resolvieron mediante una revisión más detallada de cada uno de los estudios.

### **Métodos estadísticos**

De los estudios que mostraron homogeneidad en los hallazgos e información suficiente, los datos cuantitativos fueron agrupados en el software Review Manager (versión 5.4, The Cochrane Collaboration 2020) para el metaanálisis. Los verdaderos positivos (VP), falsos positivos (FP), verdaderos negativos (VN) y falsos negativos (FN) que se extrajeron de los estudios seleccionados, se consideraron para la determinación de la sensibilidad, especificidad y trazar la curva ROC, de la prueba diagnóstica RT-PCR en tiempo real a partir del LBA respecto al HNO. Se excluyeron para los análisis cuantitativos los estudios con insuficiente información.

## **RESULTADOS**

### **Búsqueda de literatura y características del estudio**

Se encontró un total de 680 artículos, el proceso de selección de estudios se muestra en la figura 1.

Una vez revisados los textos completos, se excluyeron 21 por las razones detalladas que se muestran en el apéndice B; las causas de exclusión fueron estudios de caso, artículos preprint y no considerar los tipos de muestra para comparación de acuerdo con el objetivo del trabajo. Siete estudios cumplen con los criterios de inclusión para la revisión sistemática<sup>16-22</sup> y 2 estudios se incluyeron en el metaanálisis.<sup>19,22</sup>

### **Características del estudio**

Un total de 882 pacientes consecutivos adultos ambulatorios, hospitalizados no graves e intubados fueron incluidos en 7 estudios. En 4 estudios los pacientes ingresaron con un cuadro clínico por COVID-19<sup>16,19-21</sup> y 3 estudios incluyeron pacientes sin el cuadro clínico o asintomáticos.<sup>17,18,22</sup> El total de pacientes se sometieron a LBA, con un procedimiento broncoscópico programado por cualquier motivo, previo a una cirugía, procedimiento ambulatorio o para confirmar la enfermedad en pacientes graves. Tres estudios incluyeron LBA como procedimiento diagnóstico para la identificación del SARS-CoV-2<sup>16,20,21</sup> y un estudio incluyó pacientes consecutivos no críticamente enfermos hospitalizados con sospecha clínica y radiológica.<sup>16</sup>

Cinco estudios obtuvieron los diagnósticos a partir de la RT-PCR,<sup>16,17,19,21,22</sup> uno llevó a cabo el diagnóstico con pruebas rápidas STAT a partir de las muestras de HNO<sup>18</sup> y otro no menciona el método diagnóstico utilizado.<sup>20</sup> Las características de los estudios incluidos en la presente revisión se muestran en el cuadro 1.

### **Evaluación de riesgo de sesgo**

La calidad metodológica de cada uno de los estudios incluidos se examinó con base en la escala Newcastle-Ottawa, con listas de verificación, donde se incluyeron los puntajes de calidad (cuadros 2a y 2b). Las calidades de los 7 estudios incluidos en el análisis cualitativo registraron bajo riesgo de sesgo, teniendo una calidad alta con puntaje de 8.

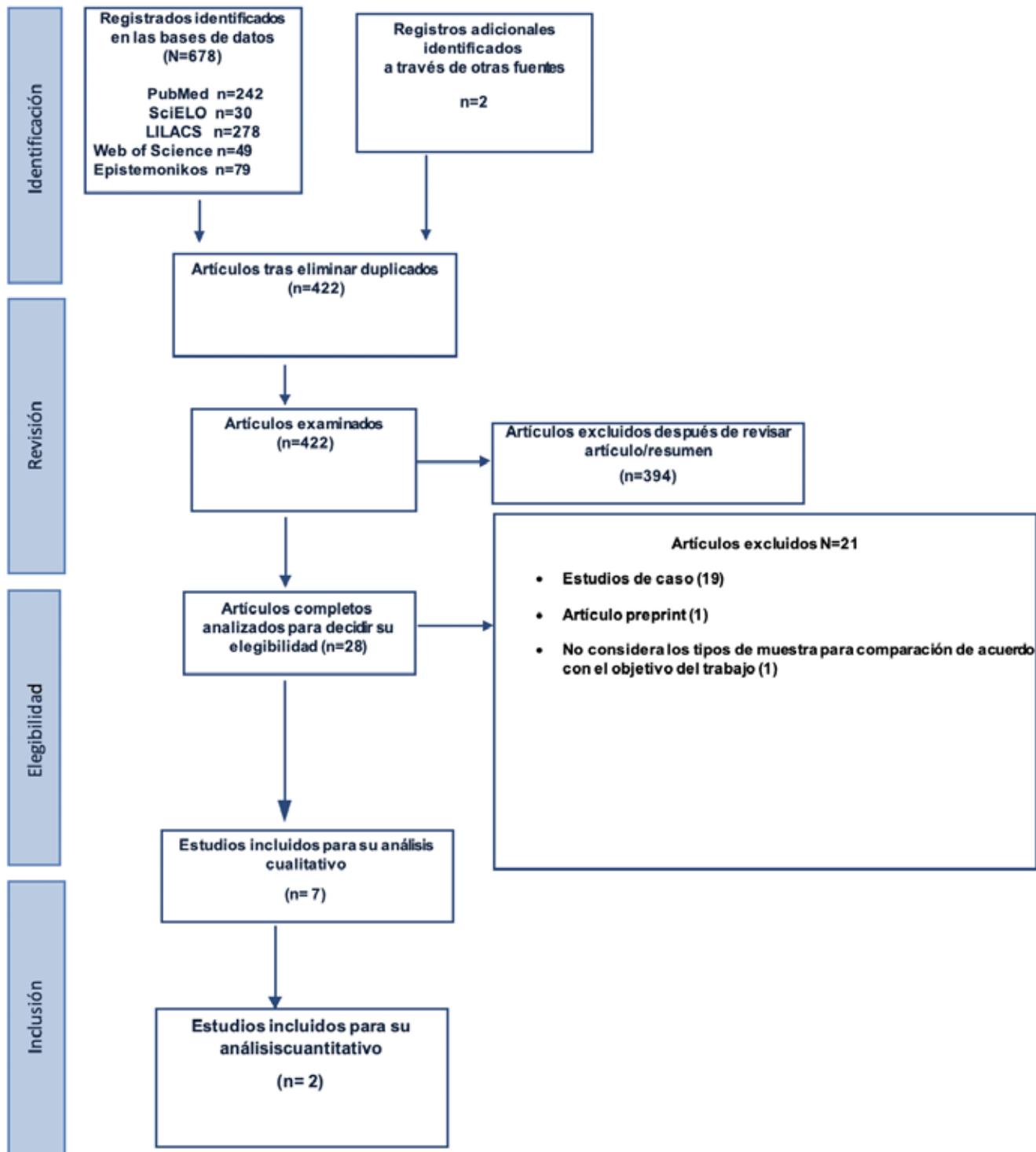


Figura 1. Diagrama de flujo del número de estudios incluidos y excluidos en el análisis.



**Cuadro 1. Características y evidencias de los estudios seleccionados que reportan el lavado broncoalveolar respecto al hisopado nasofaríngeo en la identificación de SARS-CoV-2**

Autor/ Año	Tipo de estudio	n	Paciente Tipo	Prueba diagnóstica	Resultado previo y del diag- nóstico definitivo	Hallazgos	Factores probables de los falsos negativos
Taton <i>et al.</i> (2020) <sup>16</sup>	Transversal Analítico multicéntrico	55	Pacientes consecutivos no críticamente enfermos hospitalizados con sospecha clínica y radiológica, pero con HNO negativo	RT-PCR	24/55 con 2 HNO (-) 14/55 (25%) al menos con 1 HNO (-) y LBA (+) 13/14 diagnosticados con LBA (+) 1/14 (7%) con un HNO adicional (+)	Sensibilidad (13/14) 93% Rendimiento LBA (46/55) 84%	Idoneidad del hisopado nasofaríngeo. Momento del muestreo relacionada con la etapa de la enfermedad. El tiempo de respuesta de la PCR.
Oberg <i>et al.</i> (2021) <sup>17</sup>	Transversal analítico	189	Hospitalizado (Todos los pacientes adultos sometidos a procedimiento broncoscópico programado por cualquier motivo, incluidos los casos electivos y no electivos. Se excluyeron los pacientes intubados).	PCR	189/189 HNO (-) 189/189 LBA (-)	Especificidad 100%. Valor predictivo negativo 100%. Tasa de falsos negativos 100%.	Carga viral baja. El tiempo de respuesta. Sensibilidad y especificidad variables en la prueba diagnóstica
Chang <i>et al.</i> (2020) <sup>18</sup>	Transversal analítico	177	Pacientes hospitalizados y ambulatorios asintomáticos previo a una cirugía o procedimiento ambulatorio o para broncoscopia programada	Pruebas rápidas de RT-PCR (para HNO)	176/177 HNO (-) y 1/177 HNO (+) (dentro de las 72h previo a la broncoscopia) 98/177 (55.3%) HNO se realizaron mediante pruebas rápidas 206 LBA 18/177 pacientes con 2 o más bronoscopias Todas realizadas con RT-PCR	Concordancia del 100% entre muestras HNO (-) y LBA (-) de muestras pareadas.	Muestra inadecuada recolección, manipulación o procesamiento

**Cuadro 1. Características y evidencias de los estudios seleccionados que reportan el lavado broncoalveolar respecto al hisopado nasofaríngeo en la identificación de SARS-CoV-2**

Autor/ Año	Tipo de estudio	n	Paciente Tipo	Prueba diagnóstica	Resultado previo y del diag- nóstico definitivo	Hallazgos	Factores probables de los falsos negativos
Mah- mood et al. (2021) <sup>19</sup>	Cohorte multicéntrico	53	Hospitalizados no graves e intubados (sometidos a LBA)	RT-PCR	41/53 HNO (-) y 12/53 HNO (+) antes de LBA. 13/53 HNO (-) y LBA (+). LBA se realizó en pacientes con HNO (-) para confirmar diagnóstico de COVID-19. LBA se realizó en pacientes con HNO (+) para evaluar otras coinfecciones. Para el cálculo de la concordancia entre HNO y BAL se evaluaron a 42 pacientes.	Sensibilidad: 83,3% (CI95%: 53,5% a 100%). Especificidad:100%. Valor predictivo positivo: 100% Valor predictivo negativo: 97,3% (IC95%: 92,1% a 100%). La concordancia entre los hisopos HNO (-) y LBA (-) 97,6% (IC95%:93,0% a 100%) y la k de Cohen de 0,90 (IC95%: 0,69 a 1,00). El valor p de la prueba de McNemar para la homogeneidad marginal fue 0,317.	Muestreo inadecuado
Geri et al. (2020) <sup>21</sup>	Cohorte Retrospectivo multicéntrico	79	Pacientes hospitalizados consecutivos ingresados en unidades respiratorias o de alta dependencia respiratoria.	PCR (Ct=40)	50/79 pacientes tenían dos (n = 46) o tres (n = 4) muestras HNO consecutivas negativas, 2 tenían el primer resultado como indeterminado y una prueba de confirmación negativa; 2/79 pacientes fueron HNO (-) y LBA (+). Uno de ellos repitió la prueba con resultado negativo. 10/63 pacientes fueron sometidos a TC de tórax electiva con hisopos negativos y ninguno de ellos tuvo un LBA positivo para SARS-CoV-2 (100% de acuerdo).	Concordancia entre HNO (-) y LBA(-) 97,5% (acuerdo moderado, k de Cohen= 0,487).	Reactividad débil en la prueba de detección (búsqueda de genes E y N, según los Centros para Protocolo de Prevención y Control de Enfermedades) y una prueba de confirmación negativa (búsqueda del gen RdRp).



**Cuadro 1. Características y evidencias de los estudios seleccionados que reportan el lavado broncoalveolar respecto al hisopado nasofaríngeo en la identificación de SARS-CoV-2**

Autor/ Año	Tipo de estudio	n	Paciente Tipo	Prueba diagnóstica	Resultado previo y del diag- nóstico definitivo	Hallazgos	Factores probables de los falsos negativos
Barberi <i>et al.</i> (2021) <sup>20</sup>	Cohorte retrospectivo	198	Todos los pacientes hospitalizados desde el 1 de marzo al 30 de abril 2020 sometidos a BAL para detección de SARS.CoV-2.	No se menciona	198/198 HNO (-) previos a LBA 185/198 sometidos a 1 prueba HNO 12/198 sometidos a 2 HNO. 1/198 sometido a 3 HNO. 32/198 LBA (+). 166/198 LBA (-).	La tasa general de detección de SARS-CoV-2 en LBA fue del 32/198 (16%).	No se menciona causa alguna.
Patrucco <i>et al.</i> (2020) <sup>22</sup>	Cohorte Retrospectivo multicéntrico	131	Pacientes consecutivos hospitalizados que se sometieron a broncoscopia con BAL por diferentes indicaciones	RT-PCR	120/131 (91.6%) HNO doble negativo Se realizó LBA por sospecha de SARS-CoV-2 n=86/131 (65.5%). Se realizó LBA como diagnóstico alternativo (diagnósticos hepáticos o consolidaciones pulmonares, n=17/131 (12.9%) Se realizó LBA por sospecha de sobreinfección=26/131 (19.8%). Se realizó LBA por atelectasia pulmonar, n=21/131 (5%). 43/131 LBA (+) (32.8%). 33/120 2 HNO (-) LBA (+).	El resultado de LBA fue positivo para el SARS-CoV-2 en 43/131 (32.8%) de los casos. En 87/88 (98,9%) de los HNO doble negativos, se confirmó la negatividad incluso en LBA (p <0,0001). Concordancia entre HNO y LBA fue de 90% en casos positivos y 98% en casos negativos. Tasa de detección viral: 37.2%.	Prevalencia de la enfermedad a través del tiempo. El conocimiento acerca de la percepción de la infección viral también cambia con el tiempo. La tasa de positividad disminuyó al solicitar más LBA en los casos dobles

**Cuadro 2a. Evaluación de riesgo de sesgo en estudios observacionales transversales analíticos. Escala Newcastle-Ottawa.**

ESTUDIO	SELECCIÓN				COMPARABILIDAD	EXPOSICIÓN			TOTAL
	�Es adecuada la definición de caso?	Representatividad de los casos	Selección de controles	Definición de controles	Comparabilidad de casos y controles sobre la base del diseño o análisis	Comprobación de la exposición	Mismo método de verificación para casos y controles	Tasa de no respuesta	
Oberg <i>et al.</i> (2021)	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Chang <i>et al.</i> (2020)	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Taton <i>et al.</i> (2020)	1	1	1	1	1	1	1	1	8

Riesgo de sesgo bajo (buena calidad) 8-9 puntos (estrellas); riesgo de sesgo moderado (calidad regular) 5-7 puntos (estrellas); riesgo de sesgo alto (calidad baja) <5 puntos (estrellas).

**Cuadro 2b. Evaluación de riesgo de sesgo en estudios de cohorte. Escala Newcastle-Ottawa.**

ESTUDIO	SELECCIÓN				COMPARABILIDAD	EXPOSICIÓN			TOTAL
	Representatividad de la cohorte expuesta	Selección de la cohorte no expuesta	Comprobación de la exposición	Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio	Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis	Evaluación del resultado	�El seguimiento fue lo suficientemente largo como para que ocurrieran los resultados?	Adecuación del seguimiento de cohortes	
Mahmood <i>et al.</i> (2021)	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Barberi <i>et al.</i> (2021)	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Geri <i>et al.</i> (2020)	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Patrucco <i>et al.</i> (2020)	1	1	1	1	1	1	1	1	8

Riesgo de sesgo bajo (buena calidad) 8-9 puntos (estrellas); riesgo de sesgo moderado (calidad regular) 5-7 puntos (estrellas); riesgo de sesgo alto (calidad baja) <5 puntos (estrellas)

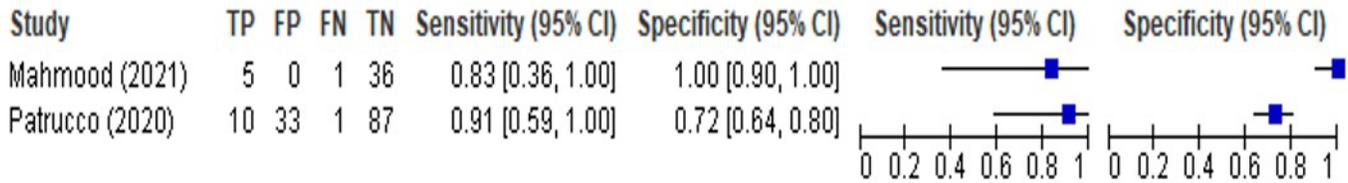


Figura 2. Forest plot de sensibilidad y especificidad en la detección de SARS-CoV-2 con RT-PCR a partir de muestras de hisopado nasofaríngeo respecto al lavado broncoalveolar.

### Metaanálisis

En la figura 2 se puede observar que el valor más alto de sensibilidad, 91% (IC95%: 59-100%) contrasta con el valor bajo de especificidad, 72% (IC95%: 64-80%) reportado por Patrucco et al. (2020) y el valor más bajo de sensibilidad, 83% (IC95%: 36-100%) en contraste con el valor alto de especificidad, 100% (IC95%: 90-100%) fue obtenido por Mahmood *et al.* (2021). En cuanto a la curva ROC, se observa que el punto de corte para el diagnóstico se encuentra cercano al valor de 0.9, lo que representa que las muestras utilizadas para la RT-PCR, LBA y HNO presentan una buena capacidad discriminadora diagnóstica; uno de los estudios se encuentra favorecido hacia la sensibilidad (91%), es decir presenta un menor porcentaje de falsos negativos;<sup>22</sup> sin embargo, se encuentra desplazado hacia los valores inferiores de especificidad (72%), lo que sugiere mayor porcentaje de falsos positivos (28 falsos positivos de cada 100 muestras analizadas). El otro estudio se ubica sobre el valor 1 de especificidad, lo que indica que las muestras utilizadas para el diagnóstico de SARS-CoV-2, LBA respecto a HNO no generan falsos positivos, ambas muestras presentan concordancia; la sensibilidad (83%) indica que, de cada 100 muestras analizadas, 17 serán falsos negativos (Figura 3).

### DISCUSIÓN

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de presentar una síntesis de conocimiento sobre la confiabilidad de la muestra obtenida por medio del LBA con respecto al HNO, para detectar al virus SARS-CoV-2 a través de la

RT-PCR. Al respecto, el número de estudios incluidos en el análisis cualitativo demuestran escasas de información, posiblemente debido a que el desarrollo de la pandemia por COVID-19 ha sido muy acelerada y el tiempo de respuesta para la valoración de la confiabilidad diagnóstica es limitada debido a la urgencia, de ahí la falta de información precisa de la confiabilidad diagnóstica del LBA para su uso de forma rutinaria.<sup>26</sup> Por otro lado, la OMS recomienda utilizar el LBA sólo en casos específicos como pacien-

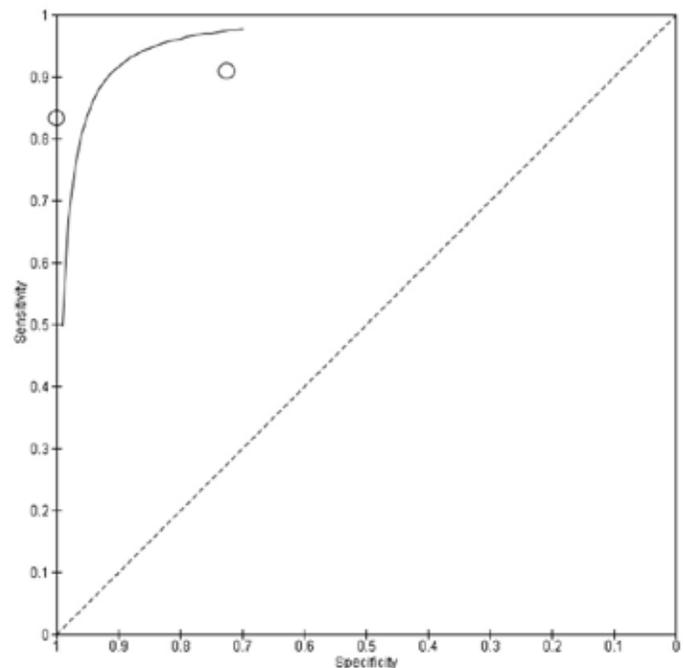


Figura 3. Curva ROC de la sensibilidad vs especificidad en los estudios que comparan LBA respecto al HNO en la detección del SARS-CoV-2 con el método diagnóstico RT-PCR.

tes graves o inmunocomprometidos,<sup>2,5</sup> debido a que estos procedimientos generan aerosoles con un alto riesgo de transmisión y la toma de muestra debe ser realizada con precauciones estrictas en el aire, con personal capacitado y en áreas específicas con características muy particulares.<sup>23,-25</sup> Los pacientes incluidos en este trabajo fueron sometidos a LBA por diferentes motivos, pero con al menos un HNO negativo, lo que permitió obtener resultados para el análisis cuantitativo.

Los estudios incluidos, tanto en el análisis cualitativo<sup>14-20</sup> como en el análisis cuantitativo,<sup>17,20</sup> presentaron una buena calidad (riesgo de sesgo bajo), con una puntuación de 8. Tres de éstos son transversales analíticos<sup>14,15,16</sup> y 4 son de cohortes.<sup>17,18,19,20</sup> A pesar de contar con una buena calidad, solamente dos estudios pudieron ser contemplados para el análisis cuantitativo debido a que se requieren los valores de VP, FP, VN, FN para estimar la sensibilidad y especificidad del método diagnóstico y aunque no reportan directamente los valores referidos, si presentan los valores calculados en su investigación. Dos estudios reportan una concordancia entre HNO (-) y LBA (-) del 100%, dando una especificidad también del 100%;<sup>15,16</sup> sin embargo, se requiere del valor de sensibilidad para poder estimar la curva ROC, por ello no se incluyeron en el análisis cuantitativo, y tres reportan datos insuficientes para este análisis.<sup>14,18,19</sup>

Los estudios incluidos en el análisis cualitativo contrastan los resultados negativos del LBA y los resultados negativos del HNO con la RT-PCR para identificar al virus SARS-CoV-2 en pacientes con cuadros clínicos característicos para la COVID-19 o en pacientes sometidos a LBA por cualquier motivo, incluyendo a los pacientes ambulatorios y asintomáticos. Los cuadros clínicos están definidos como típicos si presentaba más de uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre, tos, disnea, hipoxemia y síndrome gripal, malestar general, problemas digestivos, disgeusia, anosmia, SpO<sub>2</sub> < 92%;<sup>14,18,19</sup> presentación clínica radiológica con una escala de calificación definida en 4 niveles: "típico", que incluía consolidación periférica multifocal, opacidades redondeadas y/o nódulos; "indeterminado", con consolidación multifocal no periférica; "atípico", con consolidación lobular focal, derrame pleu-

ral, infiltrados intersticiales perihiliares, engrosamiento de la pared bronquial, atelectasias, y linfadenopatía, y "negativo", que significa solo edema presente o sin signos de neumonía.<sup>15</sup>

Los hallazgos de estos estudios en el análisis cualitativo refuerzan la idea de que la técnica del LBA es una buena opción confiable para el diagnóstico de la COVID-19, lo cual es confirmado por el análisis cuantitativo, ya que los valores de sensibilidad y de especificidad en los estudios incluidos permiten sugerir a la técnica del LBA como una opción confiable para el diagnóstico de la COVID-19, sobre todo en pacientes con síntomas característicos de la enfermedad o pacientes asintomáticos con antecedentes importantes de viajes o exposición,<sup>26-29</sup> debido a que los valores de sensibilidad se encuentran entre 83% (IC<sub>95%</sub>: 36-100%) y 91% (IC<sub>95%</sub>: 59-100%) y los valores de especificidad entre 72% (IC<sub>95%</sub>: 64-80%) y 100% (IC<sub>95%</sub>: 90-100%). En la curva ROC, se observa que los estudios se encuentran con un área bajo la curva amplia, lo que indica un valor diagnóstico confiable,<sup>25</sup> es decir que los resultados diagnósticos con LBA y HNO con la RT-PCR presentan una tendencia a un porcentaje bajo (o nulo) en falsos negativos y falsos positivos para la identificación del virus SARS-CoV-2. Así mismo, los estudios de caso afirman la importancia del LBA como muestra a considerar en el diagnóstico de la COVID-19, aunque no fueron incluidos en la revisión por ser diseños meramente descriptivos.<sup>26</sup>

En todos los reportes de caso, se incluyen pacientes con signos y síntomas característicos de la enfermedad al ingresar a los hospitales o con sospecha por haber estado en contacto con personas enfermas o en áreas de alto contagio, a los cuáles se les tomaron 2 o más hisopados faríngeos u orofaríngeos o HNO con resultados negativos por lo que el diagnóstico fue confirmado con LBA. Describen una sensibilidad de la RT-PCR que oscila entre 50-79% dependiendo del tipo de muestra recolectada y del tiempo de recolección con relación al inicio de los síntomas, con una especificidad en todos los tipos de muestras del 100%.<sup>30-50</sup> En otros estudios se informa la sensibilidad de la prueba diagnóstica con hisopos orales y nasofaríngeos entre 56% a 83% con la calidad metodológica de los estu-



dios bajo<sup>32</sup> y de 60 a 70%;<sup>47</sup> sin embargo, consideran que, con un protocolo estricto de seguridad para el personal asignado para la toma de muestra de LBA, esta técnica puede resultar crucial en un diagnóstico oportuno y certero,<sup>32,42</sup> además de considerarse un procedimiento mínimamente invasivo, por lo que se sugiere evaluar con detenimiento la obligatoriedad del LBA junto con el HNO.<sup>34</sup> Otro reporte sugiere al LBA como un estudio diagnóstico complementario para confirmación, además de monitorear los cambios epidemiológicos, síntomas clínicos y hallazgos de TAC de tórax.<sup>38</sup>

Los argumentos más frecuentes que se infieren en los estudios incluidos en el presente estudio con respecto a las posibles causas de los falsos negativos o positivos en la detección del SARS-CoV-2 y que están relacionados con la toma de muestra son: i) etapa de la enfermedad, ii) la calidad de la muestra, iii) la transportación, iv) la carga viral y v) la zona anatómica de la toma de muestra; además se ha señalado la necesidad de estandarizar y validar el procedimiento del LBA desde antes del año 2000,<sup>9</sup> sin embargo, no hay reportes de que esto se haya realizado.

Finalmente, este estudio tiene como limitaciones la falta de información en la mayoría de los artículos seleccionados para el análisis cualitativo, por lo que no pudieron ser incluidos en el metaanálisis para estimar la sensibilidad y especificidad pudiendo sesgar los resultados. También la falta de un software más robusto para evaluar pruebas diagnósticas con otros parámetros estadísticos que permitan realizar un análisis más profundo, y el uso de sólo cinco bases de datos para la búsqueda de la información. Sin embargo, debido a que el tema es muy reciente, a la emergencia sanitaria y que las directrices para el diagnóstico y tratamiento de la COVID-19 están indicadas por la OMS, hay poca investigación sobre la comparación de los métodos para toma de muestra, siendo el presente estudio uno de los primeros que sistematiza la información existente al momento. Por ello, es muy probable que se incrementen los estudios al paso del tiempo, haciendo necesaria una nueva revisión para precisar los resultados y establecer la confiabilidad diagnóstica del LBA.

## CONCLUSIÓN

En la búsqueda de evidencia con respecto a la confiabilidad de la prueba diagnóstica RT-PCR en tiempo real, utilizando LBA como técnica para la obtención de la muestra respecto al HNO (estándar de oro), nuestros hallazgos sugieren que la técnica LBA es confiable para el diagnóstico de SARS-CoV-2, no obstante, es necesario llevar a cabo más estudios para confirmar nuestros hallazgos.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Osvaldo Daniel Castelán-Martínez por su asesoría metodológica y a la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM. Proyecto PAPIME PE210523

## REFERENCIAS

1. Aragón-Nogales R, Vargas-Almanza I, Miranda-Novales MG. COVID-19 por SARS-CoV-2: la nueva emergencia de salud. *Rev Mex Pediatr*. 2019; 86(6): 213-218. doi: 10.35366/91871.
2. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales De los Trabajadores del Estado. Guía operativa para el manejo clínico de la Infección Respiratoria Aguda Grave por COVID-19. México. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales De los Trabajadores del Estado. 2020.
3. Montaner AE, Galdó AM. Técnicas fibrobroncoscópicas especiales: lavado broncoalveolar, biopsia bronquial y biopsia transbronquial. *An Pediatr*. 2005; 62(4): 352-66. doi: 10.1157/13073249.
4. Jawerth N. Detección del virus de la COVID-19 mediante la RT-PCR en tiempo real. *Boletín del OIEA*. 2020; 61(2): 8-11.
5. García NG, Monteagudo ACh. RT-PCR en tiempo real para el diagnóstico y seguimiento de la infección por el virus SARS-CoV-2. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2020; 36:e1262.

6. Medina PG. Técnica de recogida de muestras respiratorias de vías altas para diagnóstico molecular de infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en paciente pediátrico. Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Available from: [http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:C\\_c3AaJuXMEJ:https://www.aepap.org/coronavirus/pediatria-de-atencion-primaria&client=firefox-b-d&hl=es-419&gl=mx&strip=0&vwsrc=0](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:C_c3AaJuXMEJ:https://www.aepap.org/coronavirus/pediatria-de-atencion-primaria&client=firefox-b-d&hl=es-419&gl=mx&strip=0&vwsrc=0).
7. Khiabani K, Amirzade-Iranaq MH. Are saliva and deep throat sputum as reliable as common respiratory specimens for SARS-CoV-2 detection? A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2021; 49: 1165–1176.
8. Bwire GM, Majigo MV, Njiro BJ, Mawazo A. Detection profile of SARS-CoV-2 using RT-PCR in different types of clinical specimens. A systematic review and metaanalysis. *J Med Virol*. 2021; 93:719-725. doi: 10.1002/jmv.26349.
9. Martín Juan J. Lavado broncoalveolar. *Rev Esp Patol Tor cica*. 1994; 2(6): 34-39.
10. Montaner AE, Gald o AM. Técnicas fibrobronosc picas especiales: lavado broncoalveolar, biopsia bronquial y biopsia transbronquial. *An Pediatr*. 2005; 62(4): 352-66. doi: 10.1157/13073249.
11. Eftekhari A, Alipour M, Chodari L, *et al*. A comprehensive review of detection methods for SARS-CoV-2. *Microorganisms*. 2021;9(2):232. doi:10.3390/microorganisms9020232.
12. Pecoraro V, Negro A, Pirotti T, Trenti T. Estimate false-negative RT-PCR rates for SARS-CoV-2. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2022; 52(2): e13706. doi:10.1111/eci.13706.
13. Ar valo-Rodríguez I, Buitrago-García D, Simancas-Racines D, Zambrano-Achig P, Del Campo R, Ciapponil A, *et al*. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(12): e0242958. doi: 10.1371/journal.pone.0242958.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred Reporting items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009; 6(7): e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed1000097.
15. Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas. Materiales de trabajo. Formato Newcastle-Ottawa sesgo para estudios observacionales. México: RAARS:Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM; 2021. Disponible en: <https://www.raars.zaragoza.unam.mx/materiales/>
16. Taton O, Papeux E, Bondue B, Knoop Ch, Laethem SV, Bauler A, *et al*. Role of the bronchoalveolar lavage in noncritically ill patients during the SARS-CoV-2 epidemic. *Pulm Med*. 2020; 2020: 9012187. doi: 10.1155/2020/9012187.
17. Oberg CL, Ronaghi R, Folch EE, Chanick CL, *et al*. Pre-procedural COVID-19 nasopharyngeal swab has good concordance with bronchoalveolar lavage in patients at low risk for viral infection. *Respiration*. 2021; 100: 510-514. doi: 10.1159/000514928.
18. Chang J, Swenson KE, Sung A, Bedi H. Coronavirus disease 2019 test correlation between nasopharyngeal swab and BAL in asymptomatic patients. *Chest*. 2021; 159(6): 2488-2490. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.006.
19. Mahmood K, Abbott M, Van Nostrand K, *et al*. Low utilization of bronchoscopy to assess COVID-19 respiratory infection: a multicenter experience. *BMJ Open Resp Res*. 2021; 8: e000962. doi:10.1136/bmjresp-2021-000962.
20. Barberi C, Castelnuovo E, Dipasquale A, Mrakic Sposta F, Vatteroni G, Canziani, *et al*. Bronchoalveolar lavage in suspected COVID-19 cases with a negative nasopharyngeal swab: a retrospective cross-sectional study in a high-impact Northern Italy area. *Inter Emerg Med*. 2021; 16(7), 1857-1864. doi: 10.1007/s11739-021-02714-y
21. Geri P, Salton F, Zuccatosta L, *et al*. Limited role for bronchoalveolar lavage to exclude COVID-19 after negative upper respiratory tract



swabs: a multicentre study. *Eur Respir J.* 2020; 56: 2001733. doi: 10.1183/13993003.01733-2020.

22. Patrucco F, Albera C, Bellocchia M, Foci V, Gavelli F, Castello LM, *et al.* SARS-CoV-2 Detection on bronchoalveolar lavage: An Italian multicenter experience. *Respiration.* 2020; 99: 970-978. doi: 10.1159/000511964.

23. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 747-756. doi:10.1080/22221751.2020.1745095.

24. Yang H, Chen H, Gao B, Xiong W, Zhang X, Hogarth Dk. Expert panel consensus statement on the applications and precaution strategies of bronchoscopy in patients with COVID-19. *Endosc Ultrasound.* 2020;9(4): 211. doi: 10.1093/infdis/jiu292.

25. Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020; 20(5): 453-454. doi:10.1080/14737159.2020.1757437

26. Hase R, Kurita T, Muranaka E, Sasazawa H, Mito H, Yano Y. A case of imported COVID-19 diagnosed by PCR-positive lower respiratory specimen but with PCR-negative throat swabs. *Infect Dis.* 2020; 52(6): 423-426. doi:10.1080/23744235.2020.1744711.

27. Tang P, Louie M, Richardson SE, *et al.* Interpretation of diagnostic laboratory tests for severe acute respiratory syndrome: the Toronto experience. *CMAJ.* 2004; 170(1): 47-54.

28. Cook NR. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models: beyond the ROC curve. *Clin Chem.* 2008; 54(1): 17-23. doi:10.1373/clinchem.2007.096529.

29. Romani-Romani F. Reporte de caso y serie de casos: una aproximación para el pregrado. *CIMEL.* 2010; 15(1): 46-51.

30. Shukha Y, Makhoul K, Abu-Elhija J, Hayek T, Hamoud S. A case of severe COVID-19 pneu-

monia diagnosed in bronchoscopy with negative repeated nasopharyngeal swabs. *J Med Cases.* 2021; 12(6): 217-219. doi:10.14740/jmc3679.

31. Kelly JC, Dombrowski M, O'Neil-Callahan M, *et al.* False-negative testing for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: considerations in obstetrical care. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020; 2(3): 100130.

32. Marando M, Tamburello A, Gianella P. False-negative nasopharyngeal swab RT-PCR assays in typical COVID-19: role of ultra-low dose chest CT and bronchoscopy diagnosis. *EJCRIM.* 2020; 7. doi:10.12890/2020\_001680.

33. Waked R, Makhoul J, Saliba G, Chehata N, Mortada S, Zoghbi A, Choucair J, Haddad E. Are two consecutive negative RT-PCR results enough to rule out COVID-19? *New Microbes New Infect.* 2020; 37: 100750. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100750.

34. Luciani F, Cione E, Caroleo MC, Colosimo M, Zanolini A, Barca A, *et al.* SARS-CoV-2 translocate from nasopharyngeal to bronchoalveolar site: a case presentation. *Reports.* 2020; 3(3): 23. doi: 10.3390/reports3030023.

35. Abid MB, Chhabra S, Buchan B, *et al.* Bronchoalveolar lavage-based COVID-19 testing in patients with cancer. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2021; 14(1): 65-70. doi:10.1016/j.hemonc.2020.09.002

36. Valan AB, Sture C. Negative nasopharyngeal swabs early in the course of COVID-19. *Covid-19 . Tidsskr Nor Laegeforen.* 2020; 140(9) doi:10.4045/tidsskr.20.0356.

37. Parikh BA, Bailey TC, Lyons PG, Anderson NW. The brief case: "not positive" or "not sure"—COVID-19-negative results in a symptomatic patient. *ASM J.* 2020; 58(8): e01195-20. doi: 10.1128/JCM.01195-20.

38. Zhang P, Cai Z, Wu W, Peng L, Li Y, Chen Ch. The novel coronavirus (COVID-19) pneumonia with negative detection of viral ribonucleic acid from nasopharyngeal swabs: a case report.

BMC Infect Dis. 2020; 20: 317. doi: 10.1186/s12879-020-05045-z.

39. Seibert FS, Toma D, Bauer F, *et al.* Detection of SARS-CoV-2 pneumonia: two case reports. J Med Case Reports. 2020; 14: 242. doi: 10.1186/s13256-020-02551-1.

40. Ramos KJ, Kapnadak SG, Collins BF, *et al.* Detection of SARS-CoV-2 by bronchoscopy after negative nasopharyngeal testing: Stay vigilant for COVID-19. Respir Med Case Rep. 2020; 30: 101120. doi:10.1016/j.rmcr.2020.101120.

41. Winichakoon P, Chaiwarith R, Liwsrisakun C, *et al.* Negative nasopharyngeal and oropharyngeal swabs do not rule out COVID-19. J Clin Microbiol. 2020; 58(5): e00297-20. doi:10.1128/JCM.00297-20

42. Gualano G, Musso M, Mosti S, Mencarini P, Mastrobattista A, Pareo C. Usefulness of bronchoalveolar lavage in the management of patients presenting with lung infiltrates and suspect COVID-19-associated pneumonia: A case report. Int J Infect Dis. 2020; 174-176. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.027.

43. Ramírez-Vélez A, Moreno S, Moncayo G, Ramírez L, Arango P. Diagnóstico clínico de COVID-19 con pruebas moleculares negativas consecutivas. CES Med. 2020; 34: 104-10.

44. Ng J, Ngai J, Ng S, Hui D. Collection of lower respiratory specimen by bronchoscopy for the diagnosis of COVID-19. Int Infect Dis. 2021; 105: 326-328. doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.066.

45. Li Z, Li Y, Chen L, *et al.* A confirmed case of SARS-CoV-2 pneumonia with negative routine Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction and virus variation in Guangzhou, China. Clin Infect Dis. 2021; 73(2): e426-e433. doi:10.1093/cid/ciaa941.

46. Chen LD, Li H, Ye YM, *et al.* A COVID-19 patient with multiple negative results for PCR assays outside Wuhan, China: a case report. BMC Infect Dis. 2020; 20(1): 517. doi:10.1186/s12879-020-05245-7.

47. Rivera J, Ayala R, Amado J. Neumon a grave de evolución t rpida en paciente joven con prueba molecular negativa para nuevo coronavirus. Rev Fac Med Humana. 2020; 20(4): 731-737. doi: 10.25176/rfmh.v20i4.3190.

48. Long DR, Gombor S, Hogan CA, *et al.* Occurrence and timing of subsequent SARS-CoV-2 RT-PCR positivity among initially negative patients. [Preprint]. medRxiv. 2020;2020.05.03.20089151. doi:10.1101/2020.05.03.20089151.

49. Valent F, Doimo A, Mazzilis G, Pipan C. RT-PCR tests for SARS-CoV-2 processed at a large Italian Hospital and false-negative results among confirmed COVID-19 cases. Infect Control Hosp Epidemiol. 2021; 42(4): 498-499. doi:10.1017/ice.2020.290.

50. Cao G, Tang S, Yang D *et al.* The potential transmission of SARS-CoV-2 from patients with negative RT-PCR swab tests to others: two related clusters of COVID-19 outbreak. Jpn J Infect Dis. 2020; 73(6): 399-403. doi:10.7883/yoken.JJID.2020.165.



**Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2009**

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
<b>TÍTULO</b>			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos.	1
<b>RESUMEN</b>			
Resumen es- tructurado	2	Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática.	2
<b>INTRODUCCIÓN</b>			
Fundamento	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.	4
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS).	4
<b>MÉTODOS</b>			
Protocolo y registro	5	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	NA
Criterios de ad- misibilidad	6	Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando la justificación.	6
Fuentes de información	7	Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.	6
Búsqueda	8	Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse.	6

## Apéndice A. Lista de cotejo para la verificación de cumplimiento de PRISMA

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
<b>TÍTULO</b>			
Selección de estudios	9	Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis).	6
Proceso de recopilación de datos	10	Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores.	7
Elementos de datos	11	Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.	NA
Riesgo de sesgo en estudios individuales	12	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos.	7
Medidas de síntesis	13	Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias).	NA
Síntesis de resultados	14	Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I <sup>2</sup> ) para cada metaanálisis.	NA
Riesgo de sesgo en todos los estudios	15	Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios).	7
Análisis adicionales	16	Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron pre-especificados.	9
<b>RESULTADOS</b>			
Selección de estudios	17	Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.	8



## Apéndice A. Lista de cotejo para la verificación de cumplimiento de PRISMA

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
Características del estudio	18	Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas.	8
Riesgo de sesgo dentro de los estudios	19	Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado (ver ítem 12).	8
Resultados de estudios individuales	20	Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un forest plot.	NA
Síntesis de resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.	9
Riesgo de sesgo en todos los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15).	8
Análisis adicional	23	Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver ítem 16]).	9
<b>DISCUSIÓN</b>			
Resumen de las pruebas	24	Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos).	9
Limitaciones	25	Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación).	12
Conclusiones	26	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones.	12
<b>FINANCIAMIENTO</b>			
Financiamiento	27	Describa las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática.	13

## Apendice B. Estudios excluidos de texto completo que no cumplieron los criterios de elegibilidad.

N�	AUTOR/ AÑO	Tipo de estudio	Paciente		Prueba diagnóstica	Tipo de muestra	Motivo de la no inclusión
			n	Tipo			
1	Shukha <i>et al.</i> (2021) <sup>30</sup>	Reporte de caso	1	Hospitalizado con oxígeno	RT-PCR	Hisopado nasofaríngeo Lavado broncoalveolar	Estudio de caso
2	Kelly <i>et al.</i> (2020) <sup>31</sup>	Reporte de caso	1	Hospitalizado intubado	RT-PCR	Hisopado nasofaríngeo Lavado broncoalveolar	Estudio de caso
3	Marando <i>et al.</i> (2020) <sup>32</sup>	Reporte de caso	1	Hospitalizado no grave	RT-PCR	Hisopado naso/orofaríngeo Lavado broncoalveolar	Estudio de caso
4	Waked <i>et al.</i> (2020) <sup>33</sup>	Reporte de caso	1	Hospitalizado no grave	RT-PCR	Hisopado nasofaríngeo Lavado broncoalveolar	Estudio de caso
5	Luciani (2020) <sup>34</sup>	Reporte de caso	1	Hospitalizado intubado	RT-PCR	Hisopado nasofaríngeo Lavado broncoalveolar	Estudio de caso
6	Abid <i>et al.</i> (2020) <sup>35</sup>	Estudio retrospectivo	3	Hospitalizado Intubado (caso 1) Hospitalizado con oxígeno (caso 2)	RT-PCR	Hisopado nasofaríngeo Lavado broncoalveolar:	Estudio de caso
7	Valan and Sture (2020) <sup>36</sup>	Reporte de caso	1	Hospitalizado no grave	PCR	Hisopado nasofaríngeo Lavado broncoalveolar	Estudios de caso
8	Parikh <i>et al.</i> (2020) <sup>37</sup>	Reporte de caso	1	Hospitalizado intubado	RT-PCR	Hisopado nasofaríngeo Lavado broncoalveolar	Estudio de caso
9	Zhang <i>et al.</i> (2020) <sup>38</sup>	Reporte de caso	1	Hospitalizado con oxígeno	RT-PCR	Hisopado nasofaríngeo Lavado broncoalveolar	Estudio de caso


**Apendice B. Estudios excluidos de texto completo que no cumplieron los criterios de elegibilidad.**

N°	AUTOR/ AÑO	Tipo de estudio	Paciente		Prueba diagnóstica	Tipo de muestra	Motivo de la no inclusión
			n	Tipo			
10	Seibert <i>et al.</i> (2020) <sup>39</sup>	Estudio de caso	2	Hospitalizado no grave (caso 1) Hospitalizado con oxígeno (caso 2)	RT-PCR	Hisopado naso/orofaríngeo Lavado broncoalveolar	Estudios de caso
11	Ramos <i>et al.</i> (2020) <sup>40</sup>	Estudio de caso	3	Hospitalizados intubado (caso 1 y 2) Hospitalizado no intubado (caso 3)	RT-PCR Pruebas rápidas (para NPS)	Hisopado nasofaríngeo Lavado broncoalveolar	Estudios de caso
12	Winichakoon <i>et al.</i> (2020) <sup>41</sup>	Reporte de caso	1	Hospitalizado no grave	RT-PCR	Hisopado naso/orofaríngeo Lavado broncoalveolar	Estudios de caso
13	Gualano <i>et al.</i> (2020) <sup>42</sup>	Reporte de caso	1	Hospitalizado	RT-PCR	Hisopado orofaríngeo Lavado broncoalveolar	Estudio de caso
14	Ramírez-Velez <i>et al.</i> (2020) <sup>43</sup>	Reporte de caso	1	Hospitalizado intubado	RT-PCR	Lavado nasofaríngeo Aspirado traqueal Lavado broncoalveolar	Estudios de caso
15	Ng <i>et al.</i> (2021) <sup>44</sup>	Reporte de caso	1	Hospitalizado no grave	RT-PCR	Hisopado naso/orofaríngeo Saliva Garganta profunda Heces Lavado broncoalveolar	Estudio de caso
16	Li <i>et al.</i> (2021) <sup>45</sup>	Reporte de caso	2	Hospitalizado con oxígeno Hospitalizados	PCR	Hisopado nasofaríngeo Lavado broncoalveolar	Estudios de caso
17	Chen <i>et al.</i> (2020) <sup>46</sup>	Reporte de caso	1	Hospitalizado no grave	RT-PCR	Hisopado nasofaríngeo	Estudio de caso

## Apendice B. Estudios excluidos de texto completo que no cumplieron los criterios de elegibilidad.

N�	AUTOR/ AÑO	Tipo de estudio	Paciente		Prueba diagnóstica	Tipo de muestra	Motivo de la no inclusión
			n	Tipo			
18	Rivera <i>et al.</i> (2020) <sup>47</sup>	Reporte de caso	1	Hospitalizado intubado	RT-PCR	Hisopado nasofaringeo	Estudios de caso
19	Long <i>et al.</i> (2021) <sup>48</sup>	Cohorte	20,912	Muestras de todo tipo de pacientes que fueron analizadas en el laboratorio clínico de virología de la UW y en el Laboratorio de Virología Clínica de Stanford Health Care (SHC)	RT-PCR	Hisopado nasofaringeo	Pre-print
20	Valent <i>et al.</i> (2021) <sup>49</sup>	Cohorte	10,482	Hospitalizado no grave	RT-PCR	Hisopado naso/orofaringeo Lavado broncoalveolar	No considera la muestra de comparación objetivo del trabajo
21	Cao <i>et al.</i> (2020) <sup>50</sup>	Reporte de caso retrospectivo	4	Hospitalizado (1 paciente con oxígeno)	Serológica para IgG e IgM	Hisopado nasofaringeo	Estudio de caso