

Título	Resumen de evidencia: Detección del ARN viral del SARS-CoV-2 a través de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) basado en muestras de saliva.
Código de Identificación	05022021LM
Área Solicitante	COVID-19. Comité de Crisis en Salud Pública Keralty
Nombre	COVID-19. Comité de Crisis en Salud Pública Keralty
Fecha de Respuesta	05022021

Pregunta:

1. ¿Cuál es la evidencia sobre la detección del ARN viral del SARS-CoV-2 a través de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) basado en muestras de saliva en comparación con muestras convencionales como hisopos nasofaríngeos?

1.2.1. Pregunta de investigación

Población	Pacientes sintomáticos con sospecha de infección por SARS-CoV-2
Intervención	Detección del ácido nucleico (ARN) viral del SARS-CoV-2 a través de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) basado en muestras de saliva
Comparador(es)	Detección del ARN viral del SARS-CoV-2 a través de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) basado en muestras extraídas del tracto respiratorio superior a través de hisopos nasofaríngeos
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad • Concordancia

Descripción de la tecnología

La mayoría de las pruebas de diagnóstico para el SARS-CoV-2 utilizan pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT), en particular pruebas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR), que son sensibles y específicas para detectar ARN viral. La RT-PCR se ha utilizado para la detección del material genético del virus y como parte de su diagnóstico específico de COVID-19, el cual consiste en amplificar una hebra de RNA mediante su retro transcripción con el uso de una enzima llamada transcriptasa inversa, cuyo fin es la obtención de DNA complementario que posteriormente servirá para detectar la presencia del material genético viral(1).

En la actualidad el Gold Standard para el diagnóstico de COVID-19 es a través de muestras obtenidas por hisopos nasofaríngeos para RT-PCR, pero este procedimiento no está exento de complicaciones, tanto para el personal sanitario, como para los pacientes(2). Es por ello, que otras formas de obtención de las muestras se hacen necesarias, y la saliva se presenta como una posible biomuestra.

Metodología:

Se realizó una Revisión Sistemática Rápida (Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas. Instituto Global de Excelencia Clínica. 2019)

1.2.2. Criterios de elegibilidad

Fuentes de información

La búsqueda fue dirigida a revisiones sistemáticas de estudios de prueba diagnóstica (intervención, observacionales) con o sin metaanálisis y estudios observacionales. La búsqueda se realizó en la siguiente base de datos: PubMed y Google Scholar

1.2.3. Búsqueda de información

Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura sin límite del horizonte temporal hasta 25 de enero de 2021, de estudios que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Población, intervención, comparación, desenlaces según la pregunta PICOT.
- Estudios: revisiones sistemáticas de estudios de prueba diagnóstica (intervención, observacionales) con o sin metaanálisis y estudios observacionales.
- Formato de publicación: se tuvieron en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, además, es posible que los resultados de los estudios puedan cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento científico y la publicación final.
- Estado de publicación: estudios publicados en revistas indexadas, en prensa o literatura gris.
- Reporte de resultados: estudios que informaran estimaciones de sensibilidad, especificidad y concordancia que fuesen atribuibles a la comparación de interés.

La búsqueda incluyó los siguientes términos: “novel coronavirus”, “SARSCoV2”, “COVID19”, “saliva”, “oral swabs”, “salivary”, “nasopharyngeal Swab”, “oropharyngeal” “PCR”, “polymerase chain reaction” “NAAT”, “nucleic acid amplification testing” “detection”, “test”, “test rapid” “test diagnostic”, presentes en cualquier parte del artículo, incluido el título o el resumen. Las sintaxis de búsqueda utilizada se pueden encontrar en el **Anexo 1**. Se incluyeron filtros específicos para restringir la búsqueda a revisiones sistemáticas de estudios de prueba diagnóstica (intervención, observacionales) con o sin metaanálisis y estudios observacionales. El número de referencias identificadas en la búsqueda de literatura se resume mediante el diagrama de flujo PRISMA, **Anexo 2**.

1.2.4. Tamización, selección y extracción

El total de referencias identificadas en la búsqueda fue tamizado por una revisora examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. A partir del grupo de referencias preseleccionados se realizó la selección de estudios, para esto la revisora verificó que cada estudio cumpliera los criterios de elegibilidad mediante la lectura de cada publicación en texto completo.

La revisora realizó la extracción de las estimaciones del efecto para la comparación y desenlaces críticos, a partir de lo reportado en los artículos seleccionados para la síntesis. La exactitud en la extracción de los datos se controló evaluando la consistencia de las estimaciones incluidas en las tablas de evidencia, frente a los resultados presentados en los artículos incluidos. Los hallazgos se

resumieron de forma narrativa, que incluyen la interpretación de la significancia estadística de los efectos reportados.

2. Resultados

2.1. Resultados de la búsqueda, tamización y selección

se muestran los resultados de búsqueda, tamización y selección de la evidencia para esta revisión sistemática. A través de la búsqueda en las bases de datos identificadas, se detectaron títulos 31, los cuales se revisaron inicialmente por títulos y resúmenes, posteriormente, se realizó lectura completa. Con base en la lectura de los artículos, se incluyeron 8 artículos y son los descritos en la presente revisión.

2.2. Síntesis de la evidencia

Se incluyeron 8 artículos, 4 revisiones sistemáticas (RS) y 4 estudios observacionales. Las RS fueron publicadas entre el año 2020 y enero del 2021 (incluyeron estudios primarios publicados durante el año 2020). Los estudios observacionales incluidos en esta síntesis fueron publicados durante enero 2021. Las características generales de los artículos se encuentran en la tabla 1.

En cuanto a la calidad metodológica se observó que en el estudio de Butler-Laporte y cols los métodos de selección de pacientes variaron entre los estudios, lo que puede haber proporcionado estimaciones sesgadas de sensibilidad y especificidad. Como tal, todos los estudios en esta RS puntuaron un riesgo alto o poco claro de sesgo debido a la selección de pacientes (n=16; 100%), sin embargo, para los otros dominios (prueba índice, prueba de referencia y flujo-tiempo) la mayoría de los estudios puntuaron como de bajo riesgo(3). En cuanto al estudio de Bastos y cols se observó que, de los 37 estudios, 6 (16%) tenían un riesgo alto o poco claro de sesgo o aplicabilidad en los 7 dominios, y 25 (68%) tenían un riesgo alto o poco claro de sesgo de selección(4).

En la RS de Czumbel y cols, los 5 estudios incluidos en el análisis cuantitativo tenían bajo riesgo de sesgo de selección. Por otro lado, cuatro de los 5 estudios tuvieron alto riesgo de sesgo en la prueba índice debido a que los resultados de las pruebas de saliva se interpretaron con conocimiento previo de los resultados del estándar de referencia. El flujo y el tiempo presentaron alto riesgo de sesgo o fue poco claro en todos los estudios, ya que no hubo información exacta sobre el tiempo transcurrido entre las recolecciones de muestras para las dos pruebas(5). El estudio de Riccò y cols no declaró evaluación sobre riesgo de sesgo y/o preocupaciones de aplicabilidad entre los estudios(6).

Sensibilidad, Especificidad y Concordancia

En la tabla 2 se describe el resumen de la evidencia científica de los 8 estudios incluidos en esta revisión, estos estudios, evalúan el rendimiento diagnóstico en la detección del ácido nucleico (ARN) viral del SARS-CoV-2 a través de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) basado en muestras de saliva comparado con muestras extraídas del tracto respiratorio superior a través de hisopos nasofaríngeos/orofaríngeos

✓ Revisiones sistemáticas

La RS de Butler-Laporte y cols(3) incluyó 16 estudios, en total 5922 sujetos se sometieron a pruebas NAAT con muestras de saliva e hisopados nasofaríngeos 4981 tuvieron pruebas negativas para ambas muestras y 941 tuvieron pruebas positivas para una o ambas muestras. La sensibilidad y la

especificidad combinadas fueron para las muestras de saliva de 83,2%% (IC95%:74.7%-91.4%) y 99,2%% (IC95%:98.2%-99.8%), respectivamente, y 84,8%% (IC95%: 76.8%-92.4%) y 98,9%% (IC95%: 97.4%-99.8%) para el hisopado nasofaríngeo. Se observaron resultados similares en un análisis de sensibilidad limitado a los estudios que incluyeron pacientes ambulatorios y que se sometieron a una única prueba con cada ensayo, para este análisis fueron incluidos 9 estudios, para un total de 4851 pacientes, de los cuales 391 (8,1%) presentaron un resultado positivo (saliva, hisopado nasofaríngeo o ambos). La NAAT en las muestras de saliva presentó una sensibilidad del 84,6% (IC95%: 73,0% a 95,3%) y una especificidad del 99,0% (IC95%: 97,7% a 99,7%). En cuanto a los hisopados nasofaríngeos, la sensibilidad fue del 88,0% (IC 95%: 77.5-95.8) y la especificidad fue del 98,7% (IC95%: 96,2% -99,8%). La variación entre los estudios (heterogeneidad) no fue reportada por los autores. (3)

Bastos y cols (4) incluyeron 37 estudios con 7332 muestras pareadas. En comparación con el hisopado nasofaríngeo de un resultado positivo en cualquiera de las muestras, la sensibilidad de la saliva fue 3,4 puntos porcentuales más baja (IC95%: - 9,9 a 3,1) que la de los hisopados nasofaríngeos. Entre las personas con infección por SARS-CoV-2 previamente confirmada, la sensibilidad de la saliva fue 1,5 puntos porcentuales más alta (IC 95%: -7,3 a 10,3) que la de los hisopados nasofaríngeos. Entre las personas sin un diagnóstico previo de SARS-CoV-2, la saliva fue 7,9 puntos porcentuales menos sensible (IC95%: -16,7 a 0,8), y en cuanto a los pacientes ambulatorios fue 4,3 puntos porcentuales menos sensible que en hisopado nasofaríngeo (IC95%: -11.8 a 3.2). En estos resultados, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las pruebas con muestras de saliva y el hisopado nasofaríngeo. La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue alta $I^2 \Rightarrow 70\%$ en los análisis reportados(4).

Czumbel y cols(5) incluyeron 26 estudios para análisis cualitativo de los cuales 5 fueron usados para la síntesis cuantitativa. Los autores encontraron una sensibilidad del 91% (IC95%: 80 a 99%; $I^2 = 60.98\%$, $p = 0.04$) para las pruebas de saliva y una sensibilidad del 98% (IC95%: 89 a 100%; $I^2 = 46.56\%$, $p = 0.13$) para las pruebas de hisopado nasofaríngeo en pacientes con infección por SARS-CoV-2 previamente confirmada, con heterogeneidad moderada entre los estudios para el análisis en las muestras de saliva y baja para los estudios combinados con muestras de hisopado nasofaríngeo(5).

Riccò y cols recuperaron 14 estudios, para la síntesis cuantitativa y reportaron una sensibilidad y especificidad combinada de las pruebas en muestras de saliva comparada con la nasofaríngeas del 97,7% (IC95%: 93,8 a 99,2) y 83,4% (IC95%: 73,1 a 90,4), respectivamente, con una concordancia global evaluada mediante la kappa de Cohen igual a 0,75, IC95%: 0,62 a 0,88 (es decir, acuerdo moderado), con alta heterogeneidad $I^2 = 74\%$, $p=0,02$ y riesgo de sesgo de publicación(6).

✓ Estudios observacionales

En el estudio prospectivo de Trobajo-Sanmartín y cols (7), involucraron a 674 pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2. Se procesaron muestras pareadas de hisopado nasofaríngeo y saliva mediante RT-qPCR. De los 674 pacientes, 636 (94,4%) tuvieron resultados válidos de ambas muestras. La sensibilidad para la detección del virus en la saliva en comparación con muestras nasofaríngeas fue del 51,9% (IC del 95%: 46.3 -57.4) La especificidad de la muestra de saliva fue del 99.1% (IC del 95%: 97.0-99.8). La concordancia entre las muestras fue del 75% ($K= 0,50$; IC del 95%: 0.45-0.56)(7)

Fernández-González y cols(8), en un estudio prospectivo realizado en tres centros de atención primaria, recolectaron de pacientes ambulatorios ($n= 577$) con un amplio espectro clínico de enfermedad y se procesaron muestras pareadas de hisopado nasofaríngeo y saliva mediante RT-PCR. Se evaluaron las diferencias en los métodos de recolección de las muestras de saliva que se obtuvieron de forma diferente en cada uno de los centros participantes tales como: recolección supervisada,

lavado orofaríngeo y auto-recolección. La concordancia general con los coeficientes kappa (K) de hisopado nasofaríngeo y recolección supervisada, lavado orofaríngeo y auto-recolección fue del 95% (K = 0,85), 93,4% (K = 0,76) y 93,3% (K = 0,76), respectivamente. La sensibilidad de las muestras de saliva varió del 86% (IC95%: 72,6-93,7) para recolección supervisada al 66,7% (50,4-80) para muestras auto-recolección. La sensibilidad fue mayor en las muestras con valores de umbral de ciclo (Ct) más bajos. El mejor rendimiento de la RT-PCR se observó para la recolección supervisada, con una sensibilidad para valores de Ct \leq 30 del 100% (IC 95%: 85.9-100) en los sintomáticos y del 88,9% (IC 95%: 50.7-99.4) en los asintomáticos(8).

Por otro lado, Babady y cols(9), en un estudio de 285 participantes 87 muestras pareadas de saliva y de hisopado nasofaríngeo. La concordancia global entre estas muestras fue del 97,7% (K = 0,93), con una sensibilidad y especificidad del 94.1% (IC95%: 73.0-99.7), y del 98,6% (IC95%: 92.4-99.9), respectivamente.

Por su lado Rao y cols(10), evaluaron el rendimiento diagnóstico de la detección del SARS-CoV-2 entre los hisopos nasofaríngeo y orofaríngeo recolectados por el personal sanitario y la saliva aleatoria recolectada por el paciente. Se recolectaron y procesaron hisopos emparejados hisopos nasofaríngeo/ orofaríngeo y saliva aleatoria dentro de las 48 h posteriores a la recolección de la muestra de dos estudios de cohorte que reclutaron a 562 candidatos adultos asintomáticos. El 28.1% (65/562) de los candidatos dieron positivo para COVID-19 con muestras de saliva aleatoria e hisopos nasofaríngeo + orofaríngeo o ambas. La tasa de detección de SARS-CoV-2 fue mayor en la saliva aleatoria en comparación con las muestras hisopos nasofaríngeo + orofaríngeo (92,3%; 60/65 frente a 73,8%; 48/65; p <0,05). La sensibilidad y la especificidad estimadas de la saliva aleatoria 95.0% (IC95%: 83.8-100), 99.9% (IC95%: 98.9-100) fueron más altas frente a los hisopos nasofaríngeo + orofaríngeo 72.2% (IC95%: 60.0–82.6), 99.4% (IC 95%: 98.2-100)(10)

Tabla 1. Características generales de los artículos incluidos en la síntesis de evidencia

Autor, año	Objetivo	Diseños de estudios	Diseño estudios primarios	Características de los participantes	Escenario	Participantes	Numero de muestras	Tiempo de tomas de muestras	Intervención	Comparador	Método análisis
Butler-Laporte, 2021(3)	Evaluar la precisión diagnóstica de NAAT en saliva para COVID-19.	RS 16 (8=pre print)	NR	Pacientes ambulatorios =15 estudios, 9 de ellos exclusivamente ambulatorios con signo y síntomas leves o asintomáticos	Ambulatorio ; hospitalario ; campañas de detección en viajeros; sistema de información de laboratorio	5922	5922(pareadas)	NR	Saliva	Hisopado nasofaríngeo	NAAT/RT-PCR
Bastos, 2020(4)	Determinar la diferencia en la sensibilidad para la detección del SARS-CoV-2 entre los hisopos nasofaríngeos y la saliva y estimar el costo incremental por infección adicional por SARS-CoV-2 detectada con hisopos nasofaríngeos. Realizar un metaanálisis sobre la confiabilidad y consistencia de la detección del ARN viral del SARS-CoV-2 en muestras de saliva.	37	Cohortes=3 4 Casos- controles=3	Asintomáticos =24 estudios; Sintomático=8 estudios	Ambulatorios y hospitalizados	7169	7332 (pareadas)	Recolectadas al mismo tiempo	Saliva (diferentes formas de recolección de la muestra: técnica de escupir desde la orofaringe posterior temprano en la mañana; técnica de badeo; Técnica general de escupir)	Hisopado nasofaríngeo	RT-PCR y Point of care RT-PCR (Xpert Xpress)
Czumbel, 2020(%)	Realizar un metaanálisis sobre la confiabilidad y consistencia de la detección del ARN viral del SARS-CoV-2 en muestras de saliva.	5	Serie de casos consecutivos	Pacientes adultos	NR	123	NR	NR	Saliva	Hisopado nasofaríngeo	RT-PCR

Riccò, 2020(6)	Realizar un metanálisis sobre la sensibilidad y especificidad de la detección del ARN viral del SARS-CoV-2 mediante RT-qPCR basado en muestras de saliva en comparación con hisopos nasofaríngeos convencionales.	14	Casos- controles=1 0 Cohortes=4	Amplio espectro clínico de enfermedad, Sospechosos de la enfermedad, trabajadores de la salud	NR	1118	8=Diacrónico; 6=sincrónico	Saliva	Hisopado nasofaríngeo	RT-qPCR.
Trobajo-Sanmartín, 2021(7)	Evaluar la utilidad de la saliva para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2. Evaluar las muestras a base de saliva para detectar el SARS-CoV-2 mediante RT-PCR en el entorno comunitario y comparó tres métodos de recolección diferentes.	1	Observacional prospectivo -Selección consecutiva	Pacientes sospecha de infección por SARS-CoV-2	Atención primaria	636	muestras pareadas Recolectadas al mismo tiempo	Saliva (recolectados por el mismo paciente)	Hisopado nasofaríngeo	RT-qPCR.
Fernández-González, 2021(8)	Evaluar las muestras a base de saliva para detectar el SARS-CoV-2 mediante RT-PCR en el entorno comunitario y comparó tres métodos de recolección diferentes.	1	Observacional prospectivo	mediana de edad 39 años, 44% hombres, 42% asintomáticos; amplio espectro clínico de enfermedad	Tres centros de atención primaria (Paciente ambulatorio)	577	muestras pareadas NR	Saliva (se recolectaron de forma diferente en cada uno de los centros participantes: recolección supervisada, lavado orofaríngeo y auto recolección)	Hisopado nasofaríngeo	RT-PCR

Babady, 2021(9)	1	Observacional	Trabajadores de la salud asintomáticos y sintomáticos	Centro de atención	285	Muestras pareadas NPS y OR; NPS y saliva orofaríngea posterior ; muestras de Orofaríngeas y saliva	NR	Saliva y saliva orofaríngea	Hisopado nasofaríngeo/orofaríngeo	RT-PCR
Rao, 2021(10)	1	Corte transversal (datos de 2 estudios de cohorte)	Mayores de 18 años, capaces de obedecer órdenes, y asintomático.	Candidatos que se estaban sometiendo a pruebas de vigilancia para el SARS - CoV - 2 en un centro de detención; y viajeros asintomáticos que arribaron a un Aeropuerto Internacional	562	muestras pareadas	Entre 2 a 3 h de diferencia	Saliva (saliva orofaríngea / garganta profunda aleatoria recolectada por el mismo paciente)	hisopos nasofaríngeos y orofaríngeos (NP + OP)	RT-PCR dirigida a genes de marco de lectura abierto 1a (ORF1a) y nucleocápside (N)

Tabla 2. Síntesis de la evidencia científica sobre la sensibilidad, especificidad y concordancia sobre la detección del ARN viral del SARS-CoV-2 a través de la prueba RT-PCR basado en muestras de saliva en comparación con muestras convencionales como hisopos nasofaríngeos.

Autor, año	Tipo de Estudio	Total, estudios incluidos	Participantes	Numero de muestras	Saliva			hisopo nasofaríngeo			Kappa* (IC 95%)	
					Sensibilidad % (IC 95%)	I2	Especificidad % (IC 95%)	I2	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)		I2
Butler-Laporte, 2021(3)	RS	16	5922	5922 (pareadas)	83.2 (74.7-91.4)	----	99.2 (98.2-99.8)	----	84.8 (76.8-92.4)	98.9 (97.4-99.8)	----	----
		9		4851	Pacientes ambulatorios	84,6 (73.0 -95.3)	----	99.0 (97.7-99.7)	----	88.0 (77.5 -95.8)	98.7 (96.2-99.8).	----
Bastos, 2020(4)	RS	37	7169	7332 (pareadas)	83.9 (74.0-87.0)	----	----	----	86.9 (82.3- 90.4)	----	----	----
Czumbel, 2020(5)	RS	5			91 (80-99)	----	----	60.9% p = 0.04	98 (89-100)	----	46.6% p = 0.13	----
Riccò, 2020(6)	RS	14		1118	81.4 (53.9–90.4)	79% p<0,01	97.7 (93.8-99.2)	74% p=0,02	----	----	NA	K =0.75 (0.62-0.88)
Trobajo-Sanmartín, 2021(7)	Obs	----	674	Pareadas	51.9 (46.3 -57.4)	NA	99.1 (97.0 -99.8)	NA	----	----	NA	K= 0.50 (0.45-0.56)
Fernández-González, 2021(8)	Obs	---	577		86 (72.6-93.7)	NA	---	---	----	----	NA	Recolección supervisada 95% K = 0.85

					---	NA	---	NA	---	---	NA	Lavado orofaríngeo 93.4% K = 0.76
				Auto- recolección 66.7 (50.4-80.0)		NA	---	NA	---	---	NA	Auto-recolección 93.3% K = 0.76
				Sintomáticos Ct ≤ 30 100 (85.9-100)		NA	---	NA	---	---	NA	
				Asintomáticos. 88.9 (50.7-99.4)		NA	---	NA	---	---	NA	
Babady, 2021(9)	Obs	---	285 562	87 pareadas	94.1 (73.0 -99.7)	NA	98.6 (92.4 -99.9)	NA	---	---	NA	97.7% K = 0.93
Rao, 2021(10)	Obs	2 estudios	Asintomáticos		95.0 (83.8-100)	NA	99.9 (98.9-100)	NA	72.2 (60.0–82.6)	99.4 (98.2-100)	NA	K =0.78 (0.69-0.87) p <0.05
				Pareadas								

*Los valores de Kappa de Cohen deben interpretarse de la siguiente manera: 0,0-0,20 sin acuerdo, 0,21-0,39 acuerdo mínimo, 0,40-0,59 acuerdo débil, 0,60-0,79 acuerdo moderado, 0,80-0,90 acuerdo fuerte,> 0,90 acuerdo casi perfecto. NA: No Aplica

3. Conclusiones/recomendaciones

De acuerdo con la evidencia encontrada en esta revisión los estudios que compararon el rendimiento diagnóstico en la detección del ácido nucleico (ARN) viral del SARS-CoV-2 a través de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) basado en muestras de saliva frente a muestras extraídas del tracto respiratorio superior a través de hisopos nasofaríngeos/orofaríngeos tienen una variedad de limitaciones metodológicas, incluida la heterogeneidad en las poblaciones participantes, imprecisión en los resultados, entre otros.

A pesar de estos hallazgos, la evidencia disponible indica de forma global que las muestras de saliva para la detección viral del SARS-CoV-2 no son inferiores a las muestras recolectadas a través de hisopados nasofaríngeos en cuanto a la sensibilidad y especificidad e incluso proporcionan mejores resultados para el monitoreo de la carga viral del SARS-CoV-2. Adicionalmente, ofrece indudables ventajas debido a la simplificación en la toma de muestras, posibilidades de disminuir eventuales infecciones para el personal sanitario o para el paciente al tener que evitar demoras en la recolección de las muestras en las instituciones de salud, además de la menor incomodidad percibida al momento de su obtención.

A pesar de que RT-PCR es una prueba diagnóstica efectiva para el diagnóstico de SARS-CoV-2, presenta una gran especificidad, cercana al 100 % y una sensibilidad variable, no siempre logra un diagnóstico certero, dado que múltiples factores pueden afectar el resultado de esta prueba como: un muestreo clínico incorrecto, la fuente de muestras (tracto respiratorio superior o inferior), método de recolección de la muestra (saliva, hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo, etc), el tiempo de recolección de la muestra según el período o transcurso de la enfermedad, el rendimiento de los kits de detección y carga viral del paciente (11,12), entre otros. Es de anotar, que algunos estudios encontrados demuestran que el método de recolección de la muestra de saliva afecta de forma importante la sensibilidad de la prueba RT-PCR, por ejemplo, aquellos que utilizaron la auto recolección de la muestra de saliva o una técnica general de escupir mostraron una sensibilidad significativamente menor frente aquellos pacientes que recolectaron la muestra de forma supervisada.

La disponibilidad de pruebas diagnósticas es crucial para el aislamiento de casos positivos y el seguimiento de la cadena epidemiológica de transmisión, donde la RT-PCR resulta de gran utilidad. La muestra que ofrece de forma consistente mayor sensibilidad es el hisopado nasofaríngeo, sin embargo, la saliva presenta un papel fundamental en la transmisión de COVID-19 en la población, de hecho, los estudios encontrados han demostrado que la saliva podría ser una alternativa validada no invasiva para el diagnóstico de SARS-CoV-2, especialmente entre personas asintomáticas y pacientes ambulatorios (enfermedad más leve), donde los resultados demuestran que de no existen diferencias en cuanto a la sensibilidad comparado con el hisopado nasofaríngeo(3). Aun así, es necesario estudios con un mayor rigor metodológico que incluyan una selección de la muestra de pacientes de forma consecutiva, que declaren independencia entre la prueba de estudio y el patrón de referencia y enmascaramiento en la interpretación de las pruebas para así poder determinar con mayor certidumbre la eficiencia de la saliva como biomuestra para el COVID-19 utilizando RT-PCR.

3.1. Consideraciones adicionales

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) otorgó autorización de uso de emergencia (EUA) a RUCDR Infinite Biologics de Rutgers y sus colaboradores para un nuevo enfoque de recolección que utiliza saliva como el biomaterial de prueba principal para el coronavirus SARS-CoV-2. Este nuevo método de recolección de diagnóstico basado en saliva, que RUCDR ha desarrollado en asociación con Spectrum Solutions y Accurate Diagnostic Labs (ADL), pretende permitir una detección más fácil y, por lo tanto, más amplia en la población en comparación con el método actual que utiliza hisopos nasales y faríngeos ([A \(fda.gov\)](#)).

Otra aprobación de emergencia por la FDA fue para el “ensayo Curative SARS-Cov-2” que es una prueba de RT-PCR en tiempo real diseñada para la detección de ácido nucleico del SARS-CoV-2 en frotis orofaríngeo (garganta), hisopo nasofaríngeo, hisopo nasal y muestras de líquido oral (saliva) de individuos sospechosos de COVID-19. La recolección de hisopos nasales y muestras de fluidos orales se limita a individuos sintomáticos dentro de los 14 días posteriores al inicio de los síntomas del COVID-19. La recolección de las muestras debe realizarse directamente por un trabajador de la salud capacitado en el sitio de recolección de muestras. Resultados negativos para el ARN del SARS-CoV-2 del líquido oral deben confirmarse(13).

En cuanto a el dispositivo de recolección de saliva: ORAcollect · RNA ORE-100 y ORAcollect · RNA OR-100 (ORAcollect · RNA) (Figura 1) están diseñados para que se utilicen para recolectar, estabilizar y transporte de muestras de salivas sospechosas de contener SARS-CoV-2 ácido ribonucleico (ARN). Este dispositivo de la subsidiaria de OraSure Technologies, Inc. (Bethlehem, PA, EUA), DNA Genotek recibió Autorización de Uso en Emergencias (AUE) de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EUA (FDA)(14). Este dispositivo (ORAcollectARN) es un componente importante de las pruebas moleculares/PCR, ya que los laboratorios lo pueden utilizar como método de recolección de muestras de saliva para sus pruebas de COVID-19. Otro dispositivo disponible y autorizado por la FDA es el de DNA Genotek para su OMNIgene ORAL (OM/OME-505), que permite el uso sin supervisión del dispositivo en el hogar o en un entorno de atención médica cuando se usa como un componente de un dispositivo autorizado o Kit de autorecolección aprobado. Esto significa que puede ser parte de un kit que está autorizado bajo su propia AUE para que lo use una persona para recolectar muestras de saliva en casa(15)



Figura 1: dispositivo de recolección de saliva: ORAcollect Fuente: DNA Genotek - RNA saliva collection - ORAcollect - RNA ORE-100

Bibliografía

1. 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* [Internet]. 2020 Jan;25(3):2000045. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992387>
2. To KK-W, Tsang OT-Y, Yip CC-Y, Chan K-H, Wu T-C, Chan JM-C, et al. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Jul 28;71(15):841–3. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149>
3. Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiller I, Yao MC, Dendukuri N, McDonald EG, et al. Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2021 Jan;
4. Bastos ML, Perlman-Arrow S, Menzies D, Campbell JR. The Sensitivity and Costs of Testing for SARS-CoV-2 Infection With Saliva Versus Nasopharyngeal Swabs : A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2021 Jan;
5. Czumbel LM, Kiss S, Farkas N, Mandel I, Hegyi A, Nagy Á, et al. Saliva as a Candidate for COVID-19 Diagnostic Testing: A Meta-Analysis. Vol. 7, *Frontiers in medicine*. 2020. p. 465.
6. Riccò M, Ranzieri S, Peruzzi S, Valente M, Marchesi F, Balzarini F, et al. RT-qPCR assays based on saliva rather than on nasopharyngeal swabs are possible but should be interpreted with caution: results from a systematic review and meta-analysis. *Acta Biomed*. 2020 Sep;91(3):e2020025.
7. Trobajo-Sanmartín C, Adelantado M, Navascués A, Guembe MJ, Rodrigo-Rincón I, Castilla J, et al. Self-Collection of Saliva Specimens as a Suitable Alternative to Nasopharyngeal Swabs for the Diagnosis of SARS-CoV-2 by RT-qPCR. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Jan 15;10(2):299. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33467501>
8. Fernández-González M, Agulló V, de la Rica A, Infante A, Carvajal M, García JA, et al. Performance of saliva specimens for the molecular detection of SARS-CoV-2 in the community setting: does sample collection method matter? *J Clin Microbiol*. 2021 Jan;
9. Babady NE, McMillen T, Jani K, Viale A, Robilotti E V, Aslam A, et al. Performance of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Real-Time RT-PCR Tests on Oral Rinses and Saliva Samples. *J Mol Diagn*. 2021 Jan;23(1):3–9.
10. Rao M, Rashid FA, Sabri FSAH, Jamil NN, Seradja V, Abdullah NA, et al. COVID-19 screening test by using random oropharyngeal saliva. *J Med Virol* [Internet]. 2021 Jan 4;n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.26773>
11. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* [Internet]. 2020 Feb 26;296(2):E32–40. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
12. Fang Z, Zhang Y, Hang C, Ai J, Li S, Zhang W. Comparisons of viral shedding time of SARS-CoV-2 of different samples in ICU and non-ICU patients. *J Infect* [Internet]. 2020 Jul 1;81(1):147–78. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.013>
13. Inc. C-K. Curative-Korva SARS-Cov-2 Assay ACCELERATED EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) SUMMARY CURATIVE-KORVA SARS-COV-2 ASSAY (Curative-Korva, KorvaLabs Inc Clinical Laboratory). 2020; Available from: <https://www.fda.gov/media/137089/download#:~:text=The Curative SARS-Cov-2 Assay is a real-,19 by their healthcare provider.>
14. Or- ORNA. Emergency use authorization (eua) summary oracollect-rna device models

(oracollect.rna ore-100 and oracollect.rna or-100). 2020;1–7. Available from: <https://www.fda.gov/media/143416/download>

15. FDA. OMNIgene-ORAL OM-505 and OME-505 (OMNIgene-ORAL) saliva collection devices [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/media/143418/download>

4. Anexos

Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos.

Tipo de búsqueda	Electrónica
Base de datos	PubMed
Fecha de búsqueda	25/01/2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Meta-Analysis, Systematic Review
Estrategia de búsqueda	("sars cov 2"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR ("novel"[All Fields] AND "coronavirus"[All Fields]) OR "novel coronavirus"[All Fields] OR ("sars cov 2"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields]) OR ("covid 19"[MeSH Terms] OR "covid 19"[All Fields] OR "covid19"[All Fields]) OR ("covid 19"[All Fields] OR "covid 19"[MeSH Terms] OR "covid 19 vaccines"[All Fields] OR "covid 19 vaccines"[MeSH Terms] OR "covid 19 serotherapy"[All Fields] OR "covid 19 serotherapy"[Supplementary Concept] OR "covid 19 nucleic acid testing"[All Fields] OR "covid 19 nucleic acid testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 serological testing"[All Fields] OR "covid 19 serological testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 testing"[All Fields] OR "covid 19 testing"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[MeSH Terms] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR (("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication])) AND ("saliva"[MeSH Terms] OR "saliva"[All Fields] OR "salivas"[All Fields] OR "saliva s"[All Fields] OR (("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("swabbed"[All Fields] OR "swabbing"[All Fields] OR "swabbings"[All Fields] OR "swabs"[All Fields])) OR "salivary"[All Fields]) AND (((("nasopharynx"[MeSH Terms] OR "nasopharynx"[All Fields] OR "nasopharyngeal"[All Fields]) AND "Swab"[All Fields]) OR ("oropharynx"[MeSH Terms] OR "oropharynx"[All Fields] OR "oropharyngeal"[All Fields])) AND ("PCR"[All Fields] OR ("polymerase chain reaction"[MeSH Terms] OR ("polymerase"[All Fields] AND

	"chain"[All Fields] AND "reaction"[All Fields]) OR "polymerase chain reaction"[All Fields]) OR ("nucleic acid amplification techniques"[MeSH Terms] OR ("nucleic"[All Fields] AND "acid"[All Fields] AND "amplification"[All Fields] AND "techniques"[All Fields]) OR "nucleic acid amplification techniques"[All Fields] OR "naat"[All Fields]) OR (("nucleic acid amplification techniques"[MeSH Terms] OR ("nucleic"[All Fields] AND "acid"[All Fields] AND "amplification"[All Fields] AND "techniques"[All Fields]) OR "nucleic acid amplification techniques"[All Fields] OR ("nucleic"[All Fields] AND "acid"[All Fields] AND "amplification"[All Fields]) OR "nucleic acid amplification"[All Fields]) AND ("test s"[All Fields] OR "tested"[All Fields] OR "testing"[All Fields] OR "testings"[All Fields] OR "tests"[All Fields])) OR ("detect"[All Fields] OR "detectabilities"[All Fields] OR "detectability"[All Fields] OR "detectable"[All Fields] OR "detectables"[All Fields] OR "detectably"[All Fields] OR "detected"[All Fields] OR "detectible"[All Fields] OR "detecting"[All Fields] OR "detection"[All Fields] OR "detections"[All Fields] OR "detects"[All Fields]) OR ("diagnostic tests, routine"[MeSH Terms] OR ("diagnostic"[All Fields] AND "tests"[All Fields] AND "routine"[All Fields]) OR "routine diagnostic tests"[All Fields] OR ("test"[All Fields] AND "diagnostic"[All Fields]) OR "test diagnostic"[All Fields]))
Referencias identificadas	31

Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.