

Lima, mayo de 2020

SERIE REVISIONES RÁPIDAS N° 08-2020

Precisión diagnóstica de pruebas basadas en amplificación isotérmica mediada en lazo de transcriptasa inversa (RT-LAMP) para SARS-CoV-2



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto
Nacional de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

REVISIÓN RÁPIDA

Precisión diagnóstica de pruebas basadas en amplificación isotérmica mediada en lazo de transcriptasa inversa (RT-LAMP) para SARS- CoV-2

Ciudad de Lima / Perú / mayo de 2020

*Precisión diagnóstica de pruebas basadas en amplificación isotérmica mediada en lazo de
transcriptasa inversa (RT-LAMP) para SARS-CoV-2
Serie Revisiones rápidas N° 08-2020*

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

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

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

Dirección General

Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2113

Este informe de revisión rápida fue generado en respuesta a un requerimiento de la Jefatura del Instituto Nacional de Salud.

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

***Precisión diagnóstica de pruebas basadas en amplificación isotérmica mediada en lazo de transcriptasa inversa (RT-LAMP) para SARS-CoV-2
Serie Revisiones rápidas N° 08-2020***

Autores

Adolfo Aramburu¹
Fabiola Huaroto¹
Nora Reyes¹

Revisores

Patricia Caballero¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública, Dirección General, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/noticias-tecnicas>



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

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

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Precisión diagnóstica de pruebas basadas en amplificación isotérmica mediada en lazo de transcriptasa inversa (RT-LAMP) para SARS-CoV-2. Elaborado por Adolfo Aramburu, Fabiola Huaroto y Nora Reyes. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Mayo de 2020. Serie Revisiones Rápidas N° 08-2020.

*Precisión diagnóstica de pruebas basadas en amplificación isotérmica mediada en lazo de transcriptasa inversa (RT-LAMP) para SARS-CoV-2
Serie Revisiones rápidas N° 08-2020*

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
I. INTRODUCCIÓN	10
II. OBJETIVO	11
III. MÉTODO	11
3.1 PREGUNTA PICO DE INVESTIGACIÓN	11
3.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
3.3 SELECCIÓN DE EVIDENCIA, EXTRACCIÓN DE DATOS Y EVALUACIÓN DE CALIDAD	12
IV. RESULTADOS	12
V. CONCLUSIONES	16
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES	16
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	16
VIII. FINANCIAMIENTO	17
IX. REFERENCIAS	18
ANEXO 1. Estrategia de búsqueda	21
ANEXO 2. Flujograma de selección de estudios	24
ANEXO 3. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo	25
ANEXO 4. Tabla de Resumen de Hallazgos	26

MENSAJES CLAVE

- Los coronavirus son una familia de virus causantes de enfermedades respiratorias, digestivas y del sistema nervioso en humanos y animales. En diciembre de 2019, se identificó en la provincia de Wuhan (China) una cepa de coronavirus nunca antes encontrada en humanos, la cual recibió el nombre de SARS-CoV-2. La infección por SARS-CoV-2 se ha extendido a más de 212 países y ha sido declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud. En nuestro país, se han reportado un total de 65 015 casos y 1 814 fallecidos.
- La prueba estándar disponible para detectar SARS-CoV-2 es la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Estudios en cepas diferentes de coronavirus, sugieren que las pruebas moleculares basadas en amplificación isotérmica mediada en lazo de transcriptasa inversa (RT-LAMP) podrían mostrar mayor sensibilidad y especificidad que las pruebas RT-PCR, además de ser más rápidas y no requerir reactivos o instrumentos costosos.
- La presente revisión de evidencias tuvo como objetivo describir la evidencia científica disponible sobre la precisión diagnóstica de las pruebas RT-LAMP para SARS-CoV-2.
- Se identificaron 09 estudios publicados en el año 2020, procedentes de Australia, Corea del Sur, Israel, Pakistán, China y Reino Unido. El número de muestras analizadas varió entre 21 y 260. Un estudio fue desarrollado en pacientes de un asilo de ancianos, mientras que el resto de los estudios fueron desarrollados en un ámbito hospitalario.
- Las pruebas RT-LAMP fueron desarrolladas para identificar con mayor frecuencia el gen N (04 estudios), seguido de los genes ORF1a y N (02 estudios), gen RdRp (01 estudio), gen ORF1a (01 estudio) y genes ORF1ab y S (01 estudio). Existió variabilidad en los protocolos seguidos en cada estudio.
- Comparado con RT-PCR, las pruebas RT-LAMP desarrolladas en los estudios identificados mostraron una sensibilidad entre 80% y 100%, y una especificidad entre 73% y 100% para el diagnóstico de SARS-CoV-2.
- El valor predictivo positivo de las pruebas RT-LAMP varió entre 73% y 100%, mientras que el valor predictivo negativo varió entre 75% y 100%. Ambos valores son influenciados por la prevalencia de la enfermedad, la cual varió en los estudios entre 9,1% y 70,8% (mediana: 62,7%).
- La calidad de la evidencia para la precisión diagnóstica de las pruebas RT-LAMP desarrolladas en los estudios identificados, es muy baja, debido al alto riesgo de sesgo, imprecisión en los resultados y aplicabilidad incierta.

RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES.

Los coronavirus son una familia de virus causantes de enfermedades respiratorias, digestivas y del sistema nervioso en humanos y animales. En diciembre de 2019, se identificó en la provincia de Wuhan, China una cepa de coronavirus nunca antes encontrada en humanos, la cual recibió el nombre de SARS-CoV-2. La infección por SARS-CoV-2 se ha extendido a más de 212 países y fue declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud. En nuestro país, se ha reportado 65 015 casos y un total de 1 814 fallecidos. La técnica molecular estándar para detectar SARS-CoV-2 es la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Estudios en cepas diferentes de coronavirus, sugieren que las pruebas moleculares basadas en amplificación isotérmica mediada en lazo de transcriptasa inversa (RT-LAMP) podrían mostrar mayor sensibilidad y especificidad que las pruebas RT-PCR, además de ser más rápidas y no requerir reactivos o instrumentos costosos.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la precisión diagnóstica de las pruebas RT-LAMP para SARS-CoV-2.

MÉTODO

Búsqueda sistemática en Medline (Pubmed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medrxiv y Chinese Clinical Trial Registry (CCTR) de estudios en idioma español o inglés publicados entre el 01 de diciembre de 2019 y el 06 de mayo de 2020, complementada con una búsqueda en Google Scholar. La calidad metodológica se evaluó usando el instrumento QUADAS 2.

RESULTADOS

Se identificaron 09 estudios publicados en el año 2020, procedentes de Australia, Corea del Sur, Israel, Pakistán, China y Reino Unido. El número de muestras analizadas varió entre 21 y 260. Un estudio fue desarrollado en pacientes de un asilo de ancianos, mientras que el resto de estudios fue desarrollado en un ámbito hospitalario. La evaluación de calidad mostró una probabilidad alta de sesgo en las dimensiones de selección de individuos y prueba de referencia. En cuanto a la aplicabilidad de los resultados del estudio, existe una probabilidad incierta en la dimensión de selección de los pacientes y la clasificación de la condición según la prueba de referencia. La calidad global de la evidencia es muy baja.

CONCLUSIONES

- Las pruebas RT-LAMP fueron desarrolladas para identificar con mayor frecuencia el gen N (04 estudios), seguido de los genes ORF1a y N (02 estudios), gen RdRp (01 estudio), gen ORF1a (01 estudio) y genes ORF1ab y S (01 estudio). Existió variabilidad en los protocolos seguidos en cada estudio.
- Comparado con la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), las pruebas basadas en amplificación isotérmica mediada en lazo de transcriptasa inversa (RT-LAMP) mostraron una sensibilidad entre 80% y 100%, y una especificidad entre 73% y 100% para el diagnóstico de SARS-CoV-2.
- El valor predictivo positivo de las pruebas RT-LAMP varió entre 73% y 100%, mientras que el valor predictivo negativo varió entre 75% y 100%. Ambos valores son influenciados por la prevalencia de la enfermedad, la cual varió en los estudios entre 9,1% y 70,8% (mediana: 62,7%).
- La calidad de la evidencia para la precisión diagnóstica de las pruebas RT-LAMP desarrolladas en los estudios identificados es muy baja, debido al alto riesgo de sesgo, imprecisión en los resultados y aplicabilidad incierta.

PALABRAS CLAVES: COVID-19, ensayo LAMP, Técnicas de Diagnóstico Molecular, Sensibilidad y Especificidad.

I. INTRODUCCIÓN

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

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

El SARS-CoV-2 comenzó a propagarse a fines de 2019 y fue declarado como pandemia por la Organización Mundial de la Salud en el mes de marzo de 2020 (4). Actualmente, se ha extendido a 212 países y territorios, reportando más de 4 millones de casos y más de 270 000 muertes (5). En nuestro país, se han reportado hasta el 9 de mayo de 2020, 65 015 casos de COVID-19 (41 844 casos en la región de Lima) y un total de 1 814 fallecidos (6).

Las manifestaciones clínicas más comúnmente observadas incluyen síntomas respiratorios, fiebre, tos, dificultad para respirar y disnea. En casos más graves, la infección puede causar neumonía, síndrome respiratorio agudo severo, insuficiencia renal e incluso la muerte (1). Asimismo, se ha documentado que entre un 50% a 80% de personas infectadas son asintomáticas o desarrollan una enfermedad leve, representando ambas subpoblaciones un contribuyente importante para la propagación del virus (7–9).

El diagnóstico rápido de la infección juega un papel importante en el manejo de la enfermedad y de los brotes, permitiendo implementar medidas rápidas y efectivas de vigilancia, prevención y control (10). Actualmente, la técnica molecular estándar para detectar SARS-CoV-2 es la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Sin embargo, el tiempo requerido para obtener resultados puede demorar hasta 2 o 3 días, considerando el transporte de las muestras a un laboratorio central con nivel de bioseguridad 2 o superior. En el contexto de una emergencia de salud pública, como el brote de COVID-19, esta demora es extremadamente desventajosa. Además, los métodos comerciales basados en PCR son caros y dependientes de la experiencia del operador (11).

*Precisión diagnóstica de pruebas basadas en amplificación isotérmica mediada en lazo de transcriptasa inversa (RT-LAMP) para SARS-CoV-2
Serie Revisiones rápidas N° 08-2020*

La amplificación isotérmica mediada en lazo (LAMP, por sus siglas en inglés) es una prueba molecular, cuyo método se basa en la amplificación del ácido nucleico empleando una ADN polimerasa y un conjunto de cuatro cebadores que reconocen un total de seis secuencias distintas del ADN viral en condiciones isotérmicas (12,13). Actualmente, es posible combinar la prueba LAMP y la transcripción inversa en una sola reacción (RT-LAMP) (14). Numerosos estudios han demostrado la aplicación exitosa de esta prueba para detectar ARN de coronavirus en muestras de pacientes, exhibiendo mayor sensibilidad y especificidad que las pruebas de RT-PCR, además de ser significativamente rápido y no requerir reactivos o instrumentos costosos (13). Sin embargo, se requiere examinar su precisión diagnóstica en el contexto de un virus nuevo como el SARS-CoV-2.

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la precisión diagnóstica de las pruebas basadas en amplificación isotérmica mediada en lazo de transcriptasa inversa (RT-LAMP) para SARS-CoV-2.

III. MÉTODO

3.1 PREGUNTA PICO DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es precisión diagnóstica de las pruebas basadas en amplificación isotérmica mediada en lazo de transcriptasa inversa (RT-LAMP) para SARS-CoV-2?

Tabla 1. Pregunta PICO

Población	Pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2
Prueba índice	Pruebas para diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 basadas en amplificación isotérmica mediada en lazo de transcriptasa inversa (RT-LAMP)
Prueba de referencia	Pruebas para diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 basadas en reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)
Desenlaces	Precisión diagnóstica Sensibilidad Especificidad Valor predictivo positivo y negativo

3.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline (Pubmed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medrxiv y Chinese Clinical Trial Registry (CCTR). Se consideraron estudios en idioma español o inglés publicados entre el 01 de diciembre de 2019 y el 06 de mayo de 2020, tomando como referencia la fecha de inicio del brote por SARS-CoV-2. No se consideró ningún límite de búsqueda adicional. Asimismo, se realizó una búsqueda complementaria de literatura en Google Scholar y en la página web de la Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND), organización que recopila una lista disponible públicamente de pruebas de diagnóstico para COVID-19 (**Anexo 1**).

3.3 SELECCIÓN DE EVIDENCIA, EXTRACCIÓN DE DATOS Y EVALUACIÓN DE CALIDAD

La selección de estudios en las diferentes fuentes de información fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La evaluación del riesgo de sesgo fue efectuada utilizando la herramienta QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies, versión 2) (15). La certeza global de la evidencia fue calificada según GRADE (16). La elaboración de la Tabla de Resumen de hallazgos fue realizada con el software GRADEpro (17).

IV. RESULTADOS

Se identificaron 70 referencias potencialmente relevantes en bases de datos y 04 referencias en Google Scholar. Tras la remoción de duplicados, y lectura de títulos y resúmenes, se seleccionaron 21 referencias para lectura a texto completo. Finalmente, se seleccionó 09 estudios que respondieron a la pregunta PICO de interés (18–26) (**Anexos 2 y 3**). La revisión de referencias publicadas en la página web de la Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) identificó 03 pruebas basadas en RT-LAMP con autorización de comercialización; sin embargo, las páginas web de los fabricantes reportadas en la base de datos estuvieron en idioma chino. No se encontraron vínculos a ninguna publicación científica.

Características de los estudios incluidos

Todos los estudios identificados fueron publicados en el año 2020 y procedieron de diferentes países de Asia, Europa y Oceanía, tales como Australia (18), Corea del Sur (19), Israel (20), Pakistán (21), China

(22–24,26) y Reino Unido (25). El número de muestras varió entre 21 y 260. Un estudio fue desarrollado en pacientes de un asilo de ancianos (25), mientras el resto de estudios fue desarrollado en un contexto hospitalario (18–24,26). La obtención de muestras fue en su mayoría de hisopado nasofaríngeo, aunque algunas fueron obtenidas por hisopado nasal, esputo y lavado broncoalveolar. Un único estudio (25) describió algunas características de la población (mediana de edad de 76 años, rango de 52 a 89 años y el 70% fueron mujeres, el 76.2% había tenido fiebre durante un periodo de 28 días previo a la toma de muestra). Las características de los estudios se describen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Autor, año	País	Nº de muestras	Tipo de pacientes	Obtención de muestra	Gen diana	
					Prueba LAMP	Prueba de Referencia
Lee, 2020 (18)	Australia	157	Muestras positivas y negativas para SARS-CoV-2 según PCR	NF	N	RT-PCR, gen E
Baek, 2020 (19)	Corea del Sur	154	Diagnóstico confirmado de COVID-19, y muestras de otros virus respiratorios como control	N	N	RT-PCR No precisado
Ben-Assa, 2020 (20)	Israel	83	Sospechosos de COVID-19	NF	ORF1a N	RT-PCR, No precisado
Butt, 2020 (21)	Pakistán	70	Casos positivos y negativos según PCR	NF	ORF1a N	RT-PCR ORF1ab
Jiang, 2020 (22)	China	260	Sospechosos o con diagnóstico confirmado de COVID-19	NF, S	N	2 ensayos RT-PCR no se precisa diana
Lu, 2020 (23)	China	24	Muestras positivas y negativas para SARS-CoV-2 según PCR	No reportado	RdRp	RT-PCR 2 genes no precisados
Lu, 2020 (24)	China	56	Sospechosos o con diagnóstico confirmado de COVID-19	F	N	RT-PCR 2 genes no precisados
Österdahl, 2020 (25)	Reino Unido	21	Sospechosos de COVID-19	F, N	ORF1a	RT-PCR repetido dos veces, múltiples genes no precisados
Yan, 2020 (26)	China	130	Sospechosos de COVID-19	NF y LBA	ORF1ab, S	RT-PCR, No precisado

Abreviaturas empleadas: LBA: lavado broncoalveolar; N: hisopado nasal; NF: hisopado nasofaríngeo; F: hisopado faríngeo; S: esputo

Principales hallazgos

La prevalencia de COVID-19 en los diferentes estudios varió entre 9,1% y 70,8% (mediana: 62,7%). Tomando como referencia a RT-PCR, la sensibilidad de la prueba RT-LAMP varió entre un 80% y 100%, la especificidad varió entre 73% y 100%, el valor predictivo positivo varió entre 73% y 100%, y el valor predictivo negativo varió entre 75% y 100%. Los resultados de los diferentes estudios se describen en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Precisión diagnóstica de la prueba RT-LAMP, en comparación con RT-PCR

Autor	% COVID-19	Se % (IC 95%)	Es % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)
Lee (18)	68,2%	86,9% (78,7% a 92,4%)	100%	100%	78,1% (65,7% a 87,1%)
Baek (19)	9,1%	100%	98,6% (94,4% a 99,8%)	87,5% (60,4% a 97,8%)	100%
Ben-Assa (20)	62,7%	80,7% (67,0% a 89,9%)	96,8% (81,5% a 99,8%)	97,7% (86,2% a 99,9%)	75,0% (58,4% a 86,8%)
Butt (21)	64,3%	95% (83,6% a 99,2%)	100%	100%	92,6% (74,3% a 98,7%)
Jiang (22)	18,1%	91,5% (78,7% a 97,2%)	99,5% (97,0% a 100,0%)	97,7% (86,5% a 99,9%)	98,2% (95,0% a 99,4%)
Lu (23)	70,8%	100%	100%	100%	100%
Lu (24)	64,3%	94,4% (80,0% a 99,0%)	90,00% (66,9% a 98,3%)	94,4% (80,0% a 99,0%)	90,00% (66,9% a 98,3%)
Österdahl (25)	47,6%	80% (44% a 98%)	73% (39% a 94%)	73% (39% a 94%)	83% (44% a 98%)
Yan (26)	44,6%	100% (92,3% a 100%)	100% (93,7% a 100%)	100%	100%

Abreviaturas empleadas: Es: especificidad; IC: intervalo de confianza; Se: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo. Los valores subrayados fueron calculados.

Evaluación de la calidad

La evaluación del riesgo de sesgo utilizando el instrumento QUADAS 2 mostró que 4 de 9 estudios tienen alta probabilidad de sesgo de selección en tanto que 8 de 9 estudios presentan probabilidad alta de riesgo de sesgo por la prueba de referencia utilizada. En cuanto a la aplicabilidad de los resultados, existe una probabilidad incierta de que los resultados reportados resulten extrapolables a la población

del país, debido a la ausencia de información sobre las características de los pacientes incluidos y la clasificación de la infección según la prueba de referencia utilizada. Si bien no se consideró penalizar ningún estudio individual respecto al dominio de aplicabilidad de la prueba índice (RT-LAMP), ya que cada estudio reportó el desarrollo y puntos de corte del método finalmente utilizado para clasificar si la infección estaba presente o no; la evaluación de la aplicabilidad de los resultados en conjunto sobre la precisión de la prueba RT-LAMP resulta incierta debido a la variabilidad en los genes diana y en los protocolos seguidos en cada método. En la **Tabla 4** se resume la evaluación de la calidad según QUADAS 2.

Tabla 4. Evaluación de calidad según QUADAS 2

Autor	Probabilidad de sesgos				Preocupación sobre la aplicabilidad de los resultados		
	Selección de los individuos	Prueba Índice	Prueba de referencia	Flujos y tiempos	Selección de los pacientes	Prueba Índice	Prueba de referencia
Lee (18)	(-) ^(a)	(+)	(-) ^(b)	(+)	(¿?) ^(c)	(+)	(¿?) ^(d)
Baek (19)	(-) ^(a)	(+)	(-) ^(b)	(+)	(¿?) ^(c)	(+)	(¿?) ^(e,f)
Ben-Assa (20)	(+)	(+)	(-) ^(b)	(+)	(¿?) ^(c)	(+)	(¿?) ^(f)
Butt (21)	(-) ^(a)	(+)	(-) ^(b)	(+)	(¿?) ^(c)	(+)	(¿?) ^(g)
Jiang (22)	(+)	(+)	(-) ^(b)	(+)	(¿?) ^(c)	(+)	(¿?) ^(f)
Lu (23)	(-) ^(a)	(+)	(-) ^(b)	(+)	(¿?) ^(c)	(+)	(¿?) ^(f)
Lu (24)	(+)	(+)	(-) ^(b)	(+)	(¿?) ^(c)	(+)	(¿?) ^(f)
Österdahl (25)	(+)	(+)	(¿?) ^(h)	(+)	(¿?) ^(c)	(+)	(¿?) ^(f)
Yan (26)	(+)	(+)	(-) ^(b)	(+)	(¿?) ^(c)	(+)	(¿?) ^(f)

Leyenda: (+) probabilidad alta; (-) probabilidad baja; (¿?) probabilidad incierta

- El diseño utilizado es tipo casos y controles.
- Se utilizó como referencia RT-PCR, sin embargo, ésta prueba no es un buen gold estándar para COVID-19, no es 100% sensible.
- No hay información respecto a las características de los pacientes, espectro de enfermedad ni del tiempo de enfermedad en el momento en que fue tomada la muestra.
- La clasificación de infección utilizó el gen E (recomendado por la OMS como screening de primera línea) pero no se efectuó un estudio adicional de confirmación con otras dianas. El protocolo seguido podría no resultar aplicable.
- No hay información respecto al umbral de detección para considerar caso positivo. El protocolo seguido podría no resultar aplicable.
- No hay información respecto a los genes diana que detectó la prueba para clasificar como positivo o negativo. El protocolo seguido podría no resultar aplicable.
- La clasificación de infección utilizó únicamente el gen ORF1ab. El protocolo seguido podría no resultar aplicable.
- Si bien se efectuó RT-PCR durante dos días consecutivos, los sitios de obtención de muestra en ambas fechas fueron distintos (faríngeo y luego nasal). La prueba RT-PCR no es 100% sensible.

Debido al riesgo de sesgo serio, evidencia indirecta e imprecisión, la calidad o certeza global de la evidencia evaluada con la metodología GRADE fue calificada como muy baja, es decir se tiene muy poca confianza en la estimación de la precisión diagnóstica de la prueba: es probable que la precisión sea sustancialmente diferente de lo estimado. La Tabla de Resumen de Hallazgos de esta evaluación está disponible en el **Anexo 4**.

V. CONCLUSIONES

- Las pruebas RT-LAMP fueron desarrolladas para identificar con mayor frecuencia el gen N (04 estudios), seguido de los genes ORF1a y N (02 estudios), gen RdRp (01 estudio), gen ORF1a (01 estudio) y genes ORF1ab y S (01 estudio). Existió variabilidad en los protocolos seguidos en cada estudio.
- Comparado con la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), las pruebas basadas en amplificación isotérmica mediada en lazo de transcriptasa inversa (RT-LAMP) mostraron una sensibilidad entre 80% y 100%, y una especificidad entre 73% y 100% para el diagnóstico para SARS-CoV-2.
- El valor predictivo positivo de las pruebas RT-LAMP varió entre 73% y 100%, mientras que el valor predictivo negativo varió entre 75% y 100%. Ambos valores son influenciados por la prevalencia de la enfermedad, la cual varió en los estudios entre 9,1% y 70,8% (mediana: 62,7%).
- La calidad de la evidencia para la precisión diagnóstica de las pruebas RT-LAMP desarrolladas en los estudios identificados, es muy baja, debido al alto riesgo de sesgo, imprecisión en los resultados y aplicabilidad incierta.

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

AA formuló la estrategia de búsqueda. AA, FH y NR realizaron la lectura crítica de artículos. AA redactó la versión preliminar del documento, cuya versión final fue revisada y aprobada por todos los autores.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

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

VIII. FINANCIAMIENTO

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

IX. REFERENCIAS

1. Jia, X, Zhang, P, Tian, Y, Wang, J, Zeng, H, He, K. Clinical significance of IgM and IgG test for diagnosis of highly suspected COVID-19 infection. medRxiv. 2020;
2. Zhang, J, Liu, J, Li, N, Liu, Y, Ye, R, Qin, X, et al. Serological detection of 2019-nCoV respond to the epidemic: A useful complement to nucleic acid testing. medRxiv. 2020;
3. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Ginebra, Suiza: WHO; 2020.
4. Mahase E. Covid-19: WHO declares pandemic because of “alarming levels” of spread, severity, and inaction. BMJ. 2020;368:m1036.
5. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center [Internet]. [citado el 9 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
6. Perú. Ministerio de Salud. Sala Situacional Covid-19 Perú [Internet]. [citado el 28 de abril de 2020]. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
7. Day M. Covid-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village. BMJ. 2020;368:m1165.
8. Day M. Covid-19: four fifths of cases are asymptomatic, China figures indicate. BMJ. 2020;369:m1375.
9. Kimball A, Hatfield KM, Arons M, James A, Taylor J, Spicer K, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(13):377–81.
10. Pang J, Wang MX, Ang IYH, Tan SHX, Lewis RF, Chen JI-P, et al. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. J Clin Med. 2020;9(3).
11. Nguyen T, Duong Bang D, Wolff A. 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Paving the Road for Rapid Detection and Point-of-Care Diagnostics. Micromachines. 2020;11(3).
12. Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, Yonekawa T, Watanabe K, Amino N, et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. Nucleic Acids Res. 2000;28(12):E63.
13. Kashir J, Yaqinuddin A. Loop mediated isothermal amplification (LAMP) assays as a rapid diagnostic for. Med Hypotheses. el 25 de abril de 2020;141:109786.
14. Huang WE, Lim B, Hsu C-C, Xiong D, Wu W, Yu Y, et al. RT-LAMP for rapid diagnosis of coronavirus SARS-CoV-2. Microb Biotechnol. el 25 de abril de 2020;
15. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med. el 18 de octubre de 2011;155(8):529–36.

16. Schünemann HJ, Schünemann AHJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. el 17 de mayo de 2008;336(7653):1106–10.
17. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Internet]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.); 2015. Disponible en: gradepro.org
18. Lee JYH, Best N, McAuley J, Porter JL, Seemann T, Schultz MB, et al. Validation of a single-step, single-tube reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification assay for rapid detection of SARS-CoV-2 RNA. *bioRxiv*. 2020;2020.04.28.067363.
19. Baek YH, Um J, Antigua KJC, Park J-H, Kim Y, Oh S, et al. Development of a reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification as a rapid early-detection method for novel SARS-CoV-2. *Emerg Microbes Infect*. el 20 de abril de 2020;1–31.
20. Ben-Assa N, Naddaf R, Gefen T, Capucha T, Hajjo H, Mandelbaum N, et al. SARS-CoV-2 On-the-Spot Virus Detection Directly From Patients. *medRxiv*. el 27 de abril de 2020;2020.04.22.20072389.
21. Butt AM, Siddique S, An X, Tong Y. Development of a dual-gene loop-mediated isothermal amplification (LAMP) detection assay for SARS-CoV-2: A preliminary study. *medRxiv*. el 11 de abril de 2020;2020.04.08.20056986.
22. Jiang M, Pan W, Arastehfar A, Fang W, Ling L, Fang H, et al. Development and validation of a rapid single-step reverse transcriptase loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) system potentially to be used for reliable and high-throughput screening of COVID-19. *medRxiv*. el 27 de marzo de 2020;2020.03.15.20036376.
23. Lu R, Wu X, Wan Z, Li Y, Zuo L, Qin J, et al. Development of a Novel Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification Method for Rapid Detection of SARS-CoV-2. *Viol Sin*. 2020;
24. Lu R, Wu X, Wan Z, Li Y, Jin X, Zhang C. A Novel Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification Method for Rapid Detection of SARS-CoV-2. *Int J Mol Sci*. el 18 de abril de 2020;21(8).
25. Osterdahl MF, Lee KA, Lochlainn MN, Wilson S, Douthwaite S, Horsfall R, et al. Detecting SARS-CoV-2 at point of care: Preliminary data comparing Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) to PCR. *medRxiv*. el 4 de abril de 2020;2020.04.01.20047357.
26. Yan C, Cui J, Huang L, Du B, Chen L, Xue G, et al. Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. el 8 de abril de 2020;
27. Zhou Y, Pei F, Wang L, Zhao H, Li H, Ji M, et al. Sensitivity evaluation of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) RT-PCR detection kits and strategy to reduce false negative. *medRxiv*. el 5 de mayo de 2020;2020.04.28.20083956.
28. Annamalai P, Kanta M, Ramu P, Ravi B, Veerapandian K, Srinivasan R. A Simple Colorimetric Molecular Detection of Novel Coronavirus (COVID-19), an Essential Diagnostic Tool for Pandemic Screening. *medRxiv*. el 14 de abril de 2020;2020.04.10.20060293.

29. Zhu X, Wang X, Han L, Chen T, Wang L, Li H, et al. Reverse transcription loop-mediated isothermal amplification combined with nanoparticles-based biosensor for diagnosis of COVID-19. medRxiv. el 20 de marzo de 2020;2020.03.17.20037796.
30. Gonzalez-Gonzalez E, Lara-Mayorga IM, Garcia-Rubio A, Garciamendez-Mijares CE, Guerra-Alvarez GE, Garcia-Martinez G, et al. Scaling diagnostics in times of COVID-19: Rapid prototyping of 3D-printed water circulators for Loop-mediated Isothermal Amplification (LAMP) and detection of SARS-CoV-2 virus. medRxiv. el 14 de abril de 2020;2020.04.09.20058651.
31. Yang W, Dang X, Wang Q, Xu M, Zhao Q, Zhou Y, et al. Rapid Detection of SARS-CoV-2 Using Reverse transcription RT-LAMP method. medRxiv. el 3 de marzo de 2020;2020.03.02.20030130.
32. Zhang Y, Odiwuor N, Xiong J, Sun L, Nyaruaba RO, Wei H, et al. Rapid Molecular Detection of SARS-CoV-2 (COVID-19) Virus RNA Using Colorimetric LAMP. medRxiv. el 29 de febrero de 2020;2020.02.26.20028373.
33. Yu L, Wu S, Hao X, Li X, Liu X, Ye S, et al. Rapid colorimetric detection of COVID-19 coronavirus using a reverse transcriptional loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) diagnostic platform: iLACO. medRxiv. el 24 de febrero de 2020;2020.02.20.20025874.
34. Rabe BA, Cepko C. SARS-CoV-2 Detection Using an Isothermal Amplification Reaction and a Rapid, Inexpensive Protocol for Sample Inactivation and Purification. medRxiv. el 28 de abril de 2020;2020.04.23.20076877.
35. Mohamed El-Tholoth, Haim H. Bau, Jinzhao Song. A Single and Two-Stage, Closed-Tube, Molecular Test for the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) at Home, Clinic, and Points of Entry [Internet]. 2020. Disponible en: https://chemrxiv.org/articles/A_Single_and_Two-Stage_Closed-Tube_Molecular_Test_for_the_2019_Novel_Coronavirus_COVID-19_at_Home_Clinic_and_Points_of_Entry/11860137
36. Park G-S, Ku K, Baek S-H, Kim S-J, Kim SI, Kim B-T, et al. Development of Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification Assays Targeting Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. J Mol Diagn JMD. 2020;

ANEXO 1. Estrategia de búsqueda

Medline (Pubmed)

N°	Consulta	Ítems
#1	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [Supplementary Concept]	1653
#2	COVID-19 [Supplementary Concept]	1906
#3	Severe Acute Respiratory Syndrome [mh]	4553
#4	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus [mh]	1019
#5	SARS Virus [mh]	2995
#6	Coronavirus [mh]	12928
#7	"2019 novel coronavirus" [tiab]	502
#8	coronavirus [tiab]	14266
#9	"corona virus" [tiab]	414
#10	"sars-coronavirus" [tiab]	1349
#11	hcov [tiab]	610
#12	wuhan [tiab] AND (virus* [tiab] OR viral [tiab])	601
#13	coronav* [tiab]	15334
#14	covid* [tiab] AND (virus* [tiab] OR viral [tiab])	1601
#15	COVID-19 [tiab]	8075
#16	2019-nCoV [tiab]	599
#17	ncov* [tiab]	631
#18	SARS-CoV-2 [tiab]	2564
#19	MERS-COV [tiab]	1689
#20	"MERS Cov" [tiab]	1689
#21	SARS-CoV [tiab]	4923
#22	"SARS Cov" [tiab]	4923
#23	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	27908
#24	LAMP assay [Supplementary Concept]	5
#25	Loop-mediated Isothermal Amplification [tiab]	2739
#26	LAMP [tiab] or RT-LAMP [tiab]	19758
#27	#24 OR #25 OR #26	20002
#28	"Sensitivity and Specificity" [mh]	578848
#29	Sensitivity [tiab]	789656
#30	Specificity [tiab]	458408
#31	(diagnostic [tiab] OR predictive [tiab]) AND value [tiab]	184584

***Precisión diagnóstica de pruebas basadas en amplificación isotérmica mediada en lazo de transcriptasa inversa (RT-LAMP) para SARS-CoV-2
Serie Revisiones rápidas N° 08-2020***

#32	accuracy [tiab]	394019
#33	performance [tiab]	933318
#34	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	2528186
#35	#23 AND #27 AND #34	38
#36	#35 AND (English [lang] OR Spanish [lang])	35
#37	#36 AND ("2019/12/01"[PDAT] : "2020/05/06"[PDAT])	6

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

N°	Consulta	Ítems
#1	MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees	107
#2	MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees	13
#3	(2019 novel coronavirus):ti,ab,kw	32
#4	(coronavirus):ti,ab,kw	257
#5	("corona virus"):ti,ab,kw	22
#6	("sars-coronavirus"):ti,ab,kw	0
#7	(hcov):ti,ab,kw	4
#8	(wuhan and (virus* or viral)):ti,ab,kw	47
#9	(covid* and (virus* or viral)):ti,ab,kw	128
#10	COVID\$19	287
#11	(2019 nCoV):ti,ab,kw	34
#12	(ncov*):ti,ab,kw	37
#13	(SARS\$CoV\$2):ti,ab,kw	15
#14	(MERS-COV):ti,ab,kw	1
#15	("MERS Cov"):ti,ab,kw	1
#16	(SARS-CoV):ti,ab,kw	16
#17	(SARS Cov):ti,ab,kw	26
#18	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	437
#19	(Loop-mediated Isothermal Amplification):ti,ab,kw	21
#20	(LAMP or RT-LAMP):ti,ab,kw	1827
#21	#19 or #20	1837
#22	MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees	15150
#23	(Sensitivity):ti,ab,kw	53943
#24	(Specificity):ti,ab,kw	18692
#25	((diagnostic OR predictive) AND value):ti,ab,kw	19579
#26	(accuracy):ti,ab,kw	19890

*Precisión diagnóstica de pruebas basadas en amplificación isotérmica mediada en lazo de transcriptasa inversa (RT-LAMP) para SARS-CoV-2
Serie Revisiones rápidas N° 08-2020*

#27	performance	97250
#28	#22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27	171240
#29	#18 and #21 and #28	0

Medrxiv

N°	Consulta	Ítems
1	"(SARS-CoV-2 OR Covid-19) AND (LAMP)" (match all words) and posted between "01 Dec, 2019 and 06 May, 2020"	27

Chinese Clinical Trial Registry (CCTR)

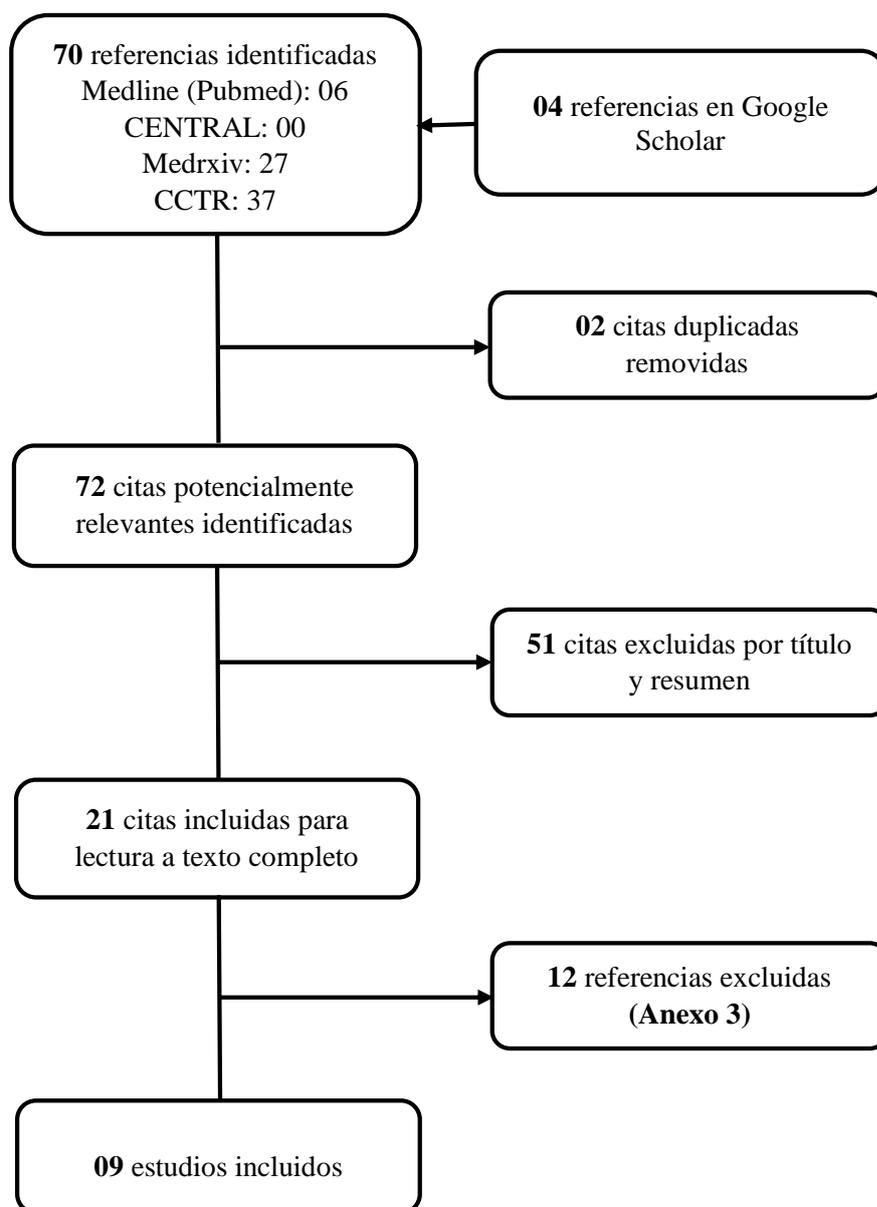
N°	Consulta	Ítems
1	Public title: covid-19 Scientific title: covid-19 Study type: Diagnostic test	37

Búsqueda de literatura gris

Google Scholar

Consulta	Ítems
(SARS-CoV-2 OR COVID-19) AND (LAMP OR Loop-mediated Isothermal Amplification) AND (sensitivity OR specificity OR predictive value) Intervalo específico: 2019-2020	170

ANEXO 2. Flujograma de selección de estudios



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

	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Zhou <i>et al.</i> (27)	Se evalúan diferentes kits para RT-PCR
2	Annamalai <i>et al.</i> (28)	Se describe el desarrollo del método, pero no se evaluó desenlaces de interés para esta revisión
3	Zhu <i>et al.</i> (29)	Se describe el desarrollo del método. No se utilizó muestras clínicas, sino ARN para evaluar desenlaces
4	Gonzales <i>et al.</i> (30)	Describe la incorporación al método LAMP de una incubadora simple impresa en 3D. Utiliza muestras artificiales para detectar ARN viral
5	Yang <i>et al.</i> (31)	Se describe el desarrollo del método. El reporte de resultados en muestras clínicas es confuso
6	Zhang <i>et al.</i> (32)	Desarrollo inicial, se evaluó en ARN templates y no directamente en muestras clínicas.
7	Yu <i>et al.</i> (33)	Se describe el desarrollo del método. No evalúa desenlaces de interés para la revisión.
8	Rabe <i>et al.</i> (34)	Se describe el desarrollo del método. No evalúa desenlaces de interés para la revisión.
9	Kashir <i>et al.</i> (13)	Revisión narrativa
10	Huang <i>et al.</i> (14)	Desarrollo del método. Solo se reporta grado de acuerdo.
11	El-Tholoth <i>et al.</i> (35)	No evaluó el desempeño de la prueba en muestras de pacientes con sospecha de COVID-19. Se trabajó con muestras artificiales y únicamente se ha determinado sensibilidad y especificidad analítica.
12	Park <i>et al.</i> (36)	Reporta límite de detección y reactividad cruzada. No reporta desenlaces de sensibilidad y especificidad, ni es factible calcularlos.

ANEXO 4. Tabla de Resumen de Hallazgos

Paciente o población: población general

Prueba de referencia: RT-PCR

Rango de sensibilidad: 0.80 a 1.00

Rango de especificidad: 0.73 a 1.00

Resultado de la prueba	Número of resultados por 1000 pacientes evaluados (95% CI)			Número de participantes (Estudios)	Certeza de la Evidencia (GRADE)
	Prevalencia 10% Visto típicamente en	Prevalencia 30% Visto típicamente en	Prevalencia 70% Visto típicamente en		
Verdaderos positivos	80 a 100	240 a 300	560 a 700	955 (9)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c,d
Falsos negativos	0 a 20	0 a 60	0 a 140		
Verdaderos negativos	657 a 899	511 a 699	219 a 300	955 (9)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c,d
Falsos positivos	1 a 243	1 a 189	0 a 81		

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- 4 de 9 estudios, que representaron el 42% del total de población incluida, tiene alto riesgo de sesgo de selección debido al diseño tipo caso-control.
- Riesgo de sesgo por la prueba de referencia utilizada. En 8 estudios correspondió a RT-PCR, una sola prueba. Este método no es 100% sensible
- No hay información respecto a las características de los pacientes incluidos y la clasificación de la infección según la prueba de referencia utilizada, por lo que no es posible extrapolar los resultados.
- El rango observado para la sensibilidad y especificidad no resulta óptimo.