

Rendimiento diagnóstico de las muestras de saliva para detectar SARS-CoV-2: Umbrella Review.

Kelly Johana Zambrano Lehericith, María Fernanda Pérez Bonilla, Hilda Rosa Muegues Maestre.

Trabajo de grado para optar por el título de Odontólogo.

**Directora:
Carmen Alodia Martínez López.
Especialidad: Ortopedista Maxilar**

**Universidad Santo Tomás, Bucaramanga
División de Ciencias de la Salud
Facultad de Odontología
2021**

Contenido

1. Introducción	7
1.1. Planteamiento del problema	8
1.2 Justificación.....	9
2. Marco Teórico.....	10
2.1 La Saliva.....	10
2.2 La COVID-19.....	10
2.3 Tipos de análisis para el diagnóstico de COVID- 19	11
2.4. Prueba Diagnóstica de Saliva para COVID-19	12
2.5 Biomarcador	13
2.6 Beneficios de la Realización de Pruebas Diagnósticas de Saliva para el Profesional	15
2.7 Umbrella review's	15
2.8 ¿Cuál es la Metodología de un umbrella review?	16
2.9 Objetivos y criterios de inclusión.....	17
3. Objetivos.....	18
3.1 Objetivo general	18
3.2 Objetivos específicos.....	18
4. Método	18
4.1 Tipo de estudio	18
4.2 Selección y descripción de población en documentos	19
4.2.1 Población.	19
4.2.2 Muestra.	19
4.2.3 Criterios de selección.....	19
4.3 Variables.....	20
4.4 Procedimiento.....	23
4.5 Plan de análisis estadístico	24
4.6 Prueba piloto	24
4.7 Consideraciones éticas	25
5. Resultados	25
6. Discusión.....	32
6.1 Conclusiones	33
6.2 Recomendaciones.....	33
Referencias.....	35
Apéndices.....	40
Apéndice A. <i>Plan de análisis estadístico</i>	40

Lista de tablas

Tabla 1. <i>Ecuaciones de búsqueda</i>	19
Tabla 2. <i>Variables</i>	21
Tabla 3. <i>Resultados Sensibilidad y Especificidad</i>	29
Tabla 4. <i>Resumen de rendimiento diagnóstico de pruebas de saliva extraídos de las revisiones sistemáticas.</i>	31

Lista de figuras

<i>Figura 1.</i> Resultados de búsqueda de Artículos.	26
<i>Figura 2.</i> Año de publicación de los artículos.....	26
<i>Figura 3.</i> Mes de publicación de los artículos.....	27
<i>Figura 4.</i> País de primer auto.	27
<i>Figura 5.</i> Revistas de publicación de los artículos	28
<i>Figura 6.</i> Tipos de Estudio.	28
<i>Figura 7.</i> Curva ROC datos extraídos de revisiones según Tabla 4.....	31

Resumen

Introducción: Existe una necesidad clínica e investigativa en el campo de la salud relacionado con pruebas para la detección del virus SARS-Cov2. En la búsqueda, se pretende minimizar: protocolo de toma de muestra, costos e incomodidades de examen. Muestras de saliva, han sido protocolizadas, como medio diagnóstico para este fin. **Objetivo:** realizar un estudio tipo Umbrella Review para evaluar el rendimiento diagnóstico de las pruebas para determinar SARS-Cov2 por medio de saliva, así como también su efectividad clínica, siendo evaluada según la evidencia científica por medio de publicaciones de estudios tipo revisiones sistemáticas y metaanálisis. **Materiales y métodos:** Se ejecutó una exhaustiva búsqueda bibliográfica por medio de ecuaciones de búsqueda en las bases de datos PubMed, Embase, Scielo, Scopus y Google académico donde se consideraron publicaciones de los años 2020 y 2021. Inicialmente se recuperaron un total de 216 artículos y tras su filtrado, donde se tuvo en cuenta criterios de inclusión y exclusión como año de publicación, idioma y tema de interés quedaron 13 estudios recuperados para su respectivo análisis por medio de la aplicación de la lista de chequeo AMSTAR. **Resultados:** se obtuvo que las pruebas de detección del virus SARS-Cov2 por medio de muestras de saliva, tienen en promedio una sensibilidad que oscila entre un 80-97.7% (95% CI, 0.83–0.89) y una especificidad entre 95-97% (95% CI: 89.5–98.8). los valores de sensibilidad y especificidad de la prueba NPS y Saliva son relativamente similares para casos sintomáticos con alta carga viral y bastante aceptables para pacientes asintomáticos con baja carga viral **Conclusión:** Estos resultados, demostraron que las pruebas por medio de muestras de saliva tienen una alta precisión y efectividad diagnóstica para la detección del virus SARS-Cov2 siempre y cuando sean pruebas de saliva con aclarado faríngeo.

Palabras clave: Saliva, Pruebas Diagnósticas, SARS-CoV-2, COVID-19.

Abstract

Introduction: There is a clinical and research need in the health field for tests for the detection of the SARS-Cov2 virus. In the search, it is intended to minimize sampling protocol, examination costs and discomfort. Saliva samples have been protocolized as a diagnostic means for this purpose. **Objective:** to carry out an Umbrella Review type study to evaluate the diagnostic performance of the tests to determine SARS-Cov2 through saliva, as well as its clinical effectiveness, being evaluated according to scientific evidence through publications of studies such as systematic reviews and meta-analyzes. **Materials and methods:** An exhaustive bibliographic search was carried out using search equations in the PubMed, Embase, Scielo, Scopus and academic Google databases, where publications from the years 2020 and 2021 were considered. Initially, a total of 216 articles were retrieved. and after filtering, where inclusion and exclusion criteria were considered, such as year of publication, language, and topic of interest, 13 studies were retrieved for their respective analysis through the application of the AMSTAR checklist. **Results:** it was obtained that the SARS-Cov2 virus detection tests through saliva samples have an average sensitivity that ranges between 80-97.7% (95% CI, 0.83-0.89) and a specificity between 95-97 % (95% CI: 89.5–98.8). the sensitivity and specificity values of the NPS and Saliva test are relatively similar for symptomatic cases with high viral load and quite acceptable for asymptomatic patients with low viral load. **Conclusion:** These results demonstrated that tests using saliva samples have a high diagnostic accuracy and effectiveness for the detection of the SARS-Cov2 virus if they are tests of saliva with pharyngeal rinsing.

Key words: Saliva, Diagnostic Test, SARS-CoV-2, COVID-19.

1. Introducción

La saliva es una sustancia líquida que está presente en la cavidad oral y posee diferentes funciones como, la de hacer parte del proceso químico de la digestión con su aporte enzimático, y del proceso físico facilitando la masticación como diluyente. También permite la formación del bolo alimenticio y acompaña el momento de la deglución. Es clave para la comunicación verbal, para el mantenimiento de pH y para la modulación de los mecanismos de remineralización del esmalte dental (1,2).

Cabe aclarar, que la saliva es producida principalmente por glándulas salivales mayores, y en boca se encuentra mezclada con líquidos de la cavidad oro faríngea y otros componentes como leucocitos derivados de la sangre, bacterias, hongos, parásitos, líquido de reflujo gastrointestinal, células de la cavidad nasal y moco de la cavidad nasal. También encontramos hormonas, ácidos nucleicos de virus, hongos, bacterias, y múltiples anticuerpos de diversos agentes infecciosos (3,4).

La composición química de la saliva cumple un rol importante como mecanismo de defensa a la vez que ha permitido descubrir que posee bondades diagnósticas. Gracias a ella, en las últimas tres décadas y basándose en una metodología de recolección de muestras suficientes de saliva que se llevan a análisis de laboratorio, se logra la identificación de marcadores serológicos y biológicos que pueden determinar enfermedades en diferentes condiciones. Se puede detectar patología de tipo hormonal, fisiológica, infecciosa o de contaminación. Actualmente la infección por SARS-CoV-2, pone a la saliva en un puesto importante, donde el amplio y novedoso campo diagnóstico, se hace conocido y apetecido por los investigadores de salud (4).

Teniendo en cuenta la necesidad de diagnosticar tempranamente la presencia del SARS-Cov2 en vías respiratorias altas, los esfuerzos se encaminaron a buscar un test con alto grado de especificidad y confiabilidad. El Centro de Control y Prevención de Enfermedades de China, puso a disposición la prueba de PCR conocido como prueba de reacción de la cadena de polimerasa. Actualmente es muy utilizado para el diagnóstico la COVID-19 por alcanzar un grado de confiabilidad mayor del 90%. el mismo es considerado por autoridades en algunos países como requisito de ingreso. El laboratorio Duaplex puso en el mercado salivadirect con grado de confiabilidad de 91,7% (5,6,7).

Lo que hace muy diferentes los test mencionados es la forma de obtención de muestra. Mientras que el PCR nasofaríngeo requiere de ingresar un hisopo por vía nasal provocando molestias al examinado, la prueba de saliva solo requiere que el examinado escupa una cantidad de saliva dentro de un recipiente (7).

Al parecer son varios los investigadores que proponen a la saliva como medio diagnóstico la COVID-19. Es así como, la curiosidad y el ánimo de investigación motiva a realizar una búsqueda exhaustiva de las publicaciones emitidas sobre el tema. Se pretende aportar a la comunidad, un análisis de los resultados expuestos por los autores seleccionados donde se establezcan cuáles son los Biomarcadores que aportan mayor beneficio al paciente, al examinador y a la ciencia.

1.1. Planteamiento del problema

La COVID -19 es una enfermedad infecciosa recientemente descubierta, derivada de la familia de los coronavirus, los cuales pueden causar infecciones respiratorias que pueden ir desde el resfriado común hasta enfermedades más graves como el síndrome respiratorio de oriente medio (MERS) y el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) (8,9). En cuanto a su propagación es dada por el contacto con las microgotas expelidas de la nariz y boca de un paciente portador del virus (10).

Teniendo en cuenta la situación pandémica actual se han evidenciado unas cifras de mortalidad a nivel mundial de 5.11 millones y específicamente en Colombia una cifra de 128.138, con un total de casos reportados a nivel global de 5.11 millones de fallecidos y más de 210 millones de personas infectadas hasta la fecha del 14 de noviembre del 2021. La COVID-19 es una enfermedad no controlada que hasta la fecha continúa infectando a la población sin discriminación alguna, teniendo en cuenta que esta puede llegar a afectar con mayor gravedad a personas con antecedentes de enfermedades sistémicas, y que debido a que el virus se encuentra en una constante mutación, generando diversidad biológica, no es sencilla la generación de una vacuna única o de amplio alcance, debido a las múltiples variantes del virus, haciendo que la situación siga siendo una alerta para la humanidad (11).

Por ende, se han realizado múltiples investigaciones que buscan aportar diferentes tipos de pruebas para su óptimo y oportuno diagnóstico, evidenciando que es posible y necesario una mejora en la extracción de las muestras, que es viable mediante el estudio y enfoque hacia la muestra de saliva, puesto que esta reúne ciertas características provechosas tanto para el paciente como para el personal de la salud, facilitando su toma, disminuyendo las incomodidades del paciente, la exposición del personal, y la transmisión nosocomial de la enfermedad, además de evidenciar una eficacia al momento de detectar el virus en la saliva, puesto que la muestra puede reunir fluidos de las vías aéreas tanto superiores como inferiores, y puede brindar un diagnóstico incluso antes de que el paciente evidencie los primeros síntomas de la infección tales como dificultad para respirar, cefalea, fiebre, entre otros (12,13).

Siendo así, es una muestra que actualmente está aprobada en Colombia por la INS Y LDSP (Laboratorio departamental de la salud pública), ya que puede ser tomada por el servicio de emergencia, clínicas dentales y médicas, demostrando tener un 91,7% de confiabilidad para el diagnóstico del virus del SARS-Cov-2. Teniendo en cuenta que también existen otras alternativas diagnósticas como la prueba de laboratorio basada en la sangre, que es una prueba rápida que permite determinar la presencia de anticuerpos creados por nuestro sistema inmunológico contra el virus SARS-Cov-2 (RT-PCR), y la prueba más empleada y catalogada como prueba GOLD ESTANDAR que es la orofaríngea y nasofaríngea, las cuales por medio de un hisopado en las vías aéreas superiores y en la garganta permiten detectar la presencia del virus de una manera confiable, sin embargo, tiene una gran desventaja al ser invasiva e incómoda para el paciente que se realice este test y de igual forma insegura en cuanto al contacto y exposición al que se somete el operador o profesional que realiza esta muestra (14,15).

Teniendo en cuenta lo dicho anteriormente, se busca realizar un *umbrella review's*, es decir, una investigación sistemática de otras revisiones sistemáticas para así poder tener un acercamiento a datos precisos de investigaciones con información clara y puntual a través de estudios de tipo Revisiones sistemáticas y Metaanálisis de **¿Cuál es la efectividad de los test salivales en la detección del virus del SARS-Cov2 según la sensibilidad y especificidad reportada en la evidencia científica?**, ya que actualmente esta muestra es muy reciente, evidenciando así que existe desinformación de lo que esta muestra puede aportar y sus aspectos más importantes. Enfocados en lograr mostrar puntualmente que esta prueba puede emplearse de manera confiable (16,17,18).

1.2 Justificación

El motivo de realizar esta *umbrella review's* o revisión sistemática de otras revisiones sistemáticas de la literatura actual de la efectividad de la muestra de Saliva en la detección de la infección por SARS-Cov-2 determinados a partir de las muestras de esta en los años 2020 y 2021, tiene como propósito destacar los aspectos más importantes de la prueba de saliva para SARS-Cov-2, debido a que, esta prueba en la actualidad es confiable y aporta un beneficio fundamental hacia el profesional, puesto que es una prueba versátil, práctica y que evita la exposición directa del profesional con pacientes posiblemente infectados (19,20).

Debido a que, en la actualidad, se está viviendo una situación de pandemia a nivel mundial. Científicamente se han creado distintos tipos de vacunas, pero a pesar de esto, en la actualidad no existe una vacuna única para la infección y estas no han garantizado aún la erradicación del riesgo de mortalidad que representa el virus del SARS-Cov-2, sin embargo, gracias a los diferentes tipos de pruebas para la detección del virus se busca evitar ese aumento de contagio con el resto de población, además de la promoción de los elementos de auto cuidado propios de cada persona (20,21).

Tomando como referencia esto, gracias a la realización de esta investigación se logrará determinar la eficacia diagnóstica de la muestra de saliva para detectar la infección de SARS-CoV-2 reportado en la literatura, puesto esta muestra puede detectar el virus incluso antes de que la persona infectada presente los síntomas clínicos tales como, fiebre, tos, dificultad para respirar, cefaleas, entre otras, y no menos importante es una muestra fácil de tomar, puesto que es no invasiva y beneficia al profesional evitando tener contacto directo con pacientes infectados (21).

Esta investigación busca aportar una acertada información para la Universidad Santo Tomás, puesto que como se menciona anteriormente, actualmente se vive una situación de pandemia por el COVID-19 a nivel mundial, obligado a los científicos a realizar una búsqueda de múltiples pruebas que permitan detectar de manera oportuna y eficaz la presencia de este virus en la humanidad, enfocándonos principalmente en la muestra de saliva y su inmenso aporte para la detección y prevención del personal médico (11).

Enfocados en esto, al realizar este *umbrella review's* en la literatura actual de los años 2020 y 2021, se realizará un aporte al uso confiable de la muestra de saliva con un enfoque dirigido al rendimiento diagnóstico de la prueba de saliva en la detección del virus del SARS-CoV-2 causante de la COVID-19, mediante la revisión de la sensibilidad y especificidad de los artículos revisados,

su correcto uso y su ventajas y beneficios que esta le aporta a la exposición del personal médico y la comodidad para su recolección de la muestra en el paciente (8-11).

2. Marco Teórico

2.1 La Saliva

La saliva estéril se origina en las glándulas salivales y es excretada a la cavidad bucal donde se mezcla con: líquidos provenientes de la mucosa orofaríngea, la vía respiratoria superior, el sistema gastrointestinal, el fluido crevicular (1, 2).

También hacen parte de la saliva mixta: restos alimenticios, microorganismos, leucocitos y eritrocitos provenientes de tejido sanguíneo (3), epitelio bucal descamado, hormonas, anticuerpos, ácidos nucleídos, hongos, virus y bacterias; también, en la saliva se pueden determinar la presencia de trazas de sustancias psicoactivas, medicamentos y metales pesados (4).

La secreción salival es controlada por el sistema nervioso simpático, con una producción diaria promedio entre 500 a 1500 ml. (5). La variación en la composición química de la saliva depende de la glándula salival que la produce. Las glándulas son estructuras exocrinas que se unen en función al sistema digestivo dependiendo a su vez del tipo de células (ductales o acinares) que las constituyen. Así entonces la secreción de la glándula parótida (células acinares) es serosa, rica en α -amilasa y proteínas con alta concentración de prolina, histatina. mientras que la producción de la glándula submandibular (ductales) es acuosa y rica en Calcio. (6) Se destaca también la presencia de acinos mucosos (la mayoría), acinos serosos (escasos) y acinos mixtos en la glándula sublingual. De ahí su producto salival rico en proteínas de tipo mucoso (7).

2.2 La COVID-19

La COVID -19 es una enfermedad infecciosa descubierta recientemente derivada de la familia de los coronavirus, los cuales pueden causar infecciones respiratorias que pueden ir desde el resfriado común hasta enfermedades más graves como el síndrome respiratorio de oriente medio (MERS) y el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) (8,9).

Es cuanto, a su origen, es una incógnita que sigue siendo investigada, aunque actualmente se cree que el reservorio del virus se encuentra en los murciélagos debido a su similitud con el coronavirus de este animal, el brote surgió en la ciudad de Wuhan, China en diciembre del 2019 según se cree debido al comercio de animales. En marzo de 2020, la OMS declaró la patología como pandemia y todos los países determinaron que se estaba ante una emergencia sanitaria a nivel global (10).

Ciertas afecciones subyacentes, pueden generar un aumento en el riesgo de enfermar gravemente de la COVID-19, las cuales son: Cáncer, enfermedad renal crónica, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), personas inmunodeprimidas por: trasplante de

órganos sólidos, VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), trasplante de medula ósea, uso de corticoides, uso de medicamentos que debilitan el sistema inmunitario, obesidad, afecciones cardíacas graves tales como insuficiencia cardíaca, enfermedad de la arteria coronaria o miocardiopatías, enfermedad de células falciformes, diabetes mellitus tipo 2, asma moderada o grave, enfermedad cerebrovascular, fibrosis quística, hipertensión, afecciones neurológicas como la demencia, enfermedad hepática, embarazo, fibrosis pulmonar, fumar, diabetes mellitus tipo 1 (11).

Diversos tratamientos fueron propuestos en la lucha de los profesionales de salud por salvar vidas. En febrero de 2021 fueron aceptadas en muchos países diferentes tipos de vacunas con miras a erradicar el virus logrando inmunidad de rebaño. (12) La adopción logística de vacunación también tuvo diferencias en distintos países, el 9 de septiembre del 2021 se publicó que cerca del 59% de la población a nivel mundial aún no ha sido vacunada. (13)

Existe una relación entre las vías orofaríngeas y nasofaríngeas con la cavidad bucal, esta se debe principalmente al comportamiento del virus y las vías de acceso que tiene para invadir la cavidad bucal.

El SARS-Cov-2 puede acceder a la cavidad bucal gracias al traspaso de secreciones en forma de gotículas de manera bidireccional, también, puede llegar a la boca desde el torrente sanguíneo a través del líquido cervicular presente en el tejido gingival, y finalmente, puede presentarse por medio de la colonización de las glándulas salivales; estas últimas, cuentan con la presencia en sus células receptores ACE2, los cuales facilitan al virus del SARS-Cov2 colonizar las células del tracto respiratorio y las células epiteliales de las glándulas salivales (13).

2.3 Tipos de análisis para el diagnóstico de COVID- 19

Los datos publicados acerca de los pacientes han sido considerados alterados, debido al subregistro de los primeros meses cuando hacían falta pruebas confiables y las personas se negaban a salir de sus residencias aun sufriendo la enfermedad. También los datos podrían estar alterados dada la falta de validación de las pruebas diagnósticas al inicio de la pandemia. (14)

2.3.1 Prueba en Sangre. Las pruebas de laboratorio como lo es la prueba de sangre, es una prueba rápida que permite determinar la presencia de anticuerpos creados por nuestro sistema inmunológico contra el SARS-CoV-2 (**RT-PCR**), la cual mediante unos marcadores y una pequeña muestra de sangre aportan un resultado rápido (15).

Las pruebas serológicas de IgG y IgM alcanzan valores máximos seis días posteriores a la seroconversión (aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos específicos de la inmunoglobulina) esta seroconversión ocurre, casi a los veinte días post infección; por lo tanto, estas pruebas serían útiles en el diagnóstico de la enfermedad en pacientes con síntomas sugestivos de SARS-Cov-2 y PCR negativa, por supuesto para la identificación de infecciones asintomáticas (16). Se sugiere realizar pruebas complementarias que incluyan hisopado nasofaríngeo para acompañar las pruebas en sangre y tener en cuenta el estadio de la enfermedad para determinar las pruebas necesarias. (17).

2.3.2 Prueba Orofaringea. La muestra de hisopado nasofaríngeo, evaluado con técnicas de PCR es denominada como prueba Gold Standar, dado que permite detectar de una manera confiable la presencia del virus en las vías orofaringea, nasofaringea y del tracto respiratorio inferior al realizar un hisopado en estas zonas, dado que este virus afecta principalmente estas vías, mostrando signos clínicos como el dolor de garganta, tos y dificultad para respirar (18).

Esta muestra se toma mediante la realización de un hisopado en las vías respiratorias y faríngeas, la cual consiste en la introducción de un hisopo en la cavidad nasal, realizando unos giros para así poder raspar la mucosa y obtener la cantidad necesaria de muestra, en las vías faríngeas se realiza un raspado con el hisopo para después enviar estas muestras al laboratorio y a continuación tener un diagnóstico exacto de la presencia del virus SARS-Cov2 Es importante recalcar que los resultados de la prueba no son inmediatos, dado que podrían darse a conocer en el transcurso de 10 a 15 días al inicio de la pandemia, pero, hoy en día se obtienen resultados en tiempos inferiores hasta de 48 horas (18,19).

2.3.3 Prueba por PCR de la muestra Saliva. Es la prueba más reciente avalada por la FDA, que consiste en obtener una muestra de saliva para así poder realizar análisis de laboratorio para detectar la presencia del ARN del virus en una prueba de PCR, la cual beneficiaría a personal de la salud y a la persona infectada con el virus, ya que en las recientes investigaciones se pudo evidenciar la presencia de este en la saliva incluso antes de la presencia de sintomatología clínica. (19,20,21); se considera también como un método diagnóstico prometedor con el cual se busca generar grandes aportes a la comunidad científica, beneficia al profesional gracias a su practicidad y al paciente debido a su invasividad reducida. (22)

2.4. Prueba Diagnóstica de Saliva para COVID-19

Las pruebas de saliva se hicieron con el fin de mejorar la accesibilidad y escalabilidad de las pruebas del virus SARS-Cov-2 disminuyendo los costos de los ensayos de diagnóstico, la complejidad y la escasez de la cadena de suministros, el enfoque principal es utilizar saliva en lugar de hisopos respiratorios lo que permitiría un muestreo frecuente no invasivo y minimiza la necesidad de personal capacitado durante la recolección de la muestra (20).

La recolección no invasiva de saliva es más asequible y segura ya que evita que los trabajadores de la salud se contagien con pequeñas gotas potencialmente infecciosas al provocar estornudos u otras reacciones del paciente en el momento del examen. Las diferencias más amplias en los dos tipos de obtención de muestra hisopado nasofaríngeo y muestra de saliva, radica en la no molestia causada al paciente, el menor riesgo de contaminación cruzada y el menor costo de capacitación de personal para realizar la toma de muestra, dado que la saliva se obtiene sin intervenir al paciente solo hay que esperar que el mismo deposite la muestra en el recipiente. (21).

Otra de las mayores ventajas frente a las pruebas nasofaríngeas es lo mínimamente invasiva que es evitando la irritación que podría provocar el estímulo del hisopo dentro de las fosas nasales.

Los principales objetivos que debe cumplir una muestra de saliva

1. Debe ser segura tanto en el punto de la recolección de la muestra como en el procesamiento.

2. Asequible
3. flexible, sin la necesidad de reactivos específicos o instrumentación de proveedores específicos
4. Adaptable a flujos de trabajo de alto rendimiento
5. Se pueda suministrar los resultados al paciente en un periodo de tiempo menor o igual a otras técnicas (22).

2.4.1 Como se Toma de la Muestra. Para obtener la muestra se pide al paciente que permita almacenar saliva en piso de boca y la deje caer en un frasco estéril, también se logra embebiendo en saliva un hisopo que será tratado con rigurosidad de la misma manera que el utilizado en prueba nasofaríngea el resultado se emite mínimo 48 horas después de la toma de muestra. (23)

2.5 Biomarcador

Los diferentes tipos de enfermedades humanas están directamente relacionados con el estilo de vida, el cual determina la aparición y desarrollo de cambios en la salud, tales como: carcinógenos, teratogénicos, toxicidad genética, nefrotoxicidad, Neurotoxicidad o inmunotoxicidad, etc. El riesgo de deterioro de la salud puede evaluarse utilizando biomarcadores y expresarse como la posibilidad de efectos adversos debido a la exposición. Los biomarcadores son parámetros biológicos que proporcionan información sobre el estado normal o patológico de un individuo o población (24).

El término "biomarcador", un acrónimo de "marcador biológico", se refiere a una amplia subcategoría de signos médicos, es decir, indicaciones objetivas del estado médico observado desde fuera del paciente, que se pueden medir de forma precisa y reproducible. Los signos médicos contrastan con los síntomas médicos, que se limitan a los indicios de salud o enfermedad que perciben los propios pacientes. Hay varias definiciones más precisas de biomarcadores en la literatura y, afortunadamente, se superponen considerablemente. En 1998, el Grupo de Trabajo de Definiciones de Biomarcadores de los Institutos Nacionales de Salud definió un biomarcador como "una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica" (25).

Definiendo sensibilidad como la capacidad de una prueba para detectar la enfermedad en sujetos enfermos y la especificidad como capacidad de nuestro estimador para dar como casos negativos sujeto negativo, podemos entender el potencial que tienen los biomarcadores como herramienta de diagnóstico y pronósticos, además, los biomarcadores y su identificación puede tener una gran cabida en el ámbito terapéutico (25,26).

2.5.1 Tipos de Biomarcadores que se Registran en la Saliva. Estas son moléculas que al detectarse en tejidos biológicos sirven como indicadores de las funciones normales o patológicas de un organismo. Existen tres tipos de marcadores de la saliva: son dos tipos de citocinas, proteínas involucradas en la proliferación y diferenciación celular; dos marcadores presentes en el ácido ribonucleico que transfiere el código genético, el ARN mensajero o mRNA; y dos más en el microRNA (miRNA) de la saliva, ante una invasión microbiana sirven para iniciar la respuesta

inflamatoria y para definir la magnitud y naturaleza de la respuesta inmunitaria específica, son muy importantes para nuestro cuerpo ya que median y modulan la activación del sistema inmune (25,26).

Antes de que los biomarcadores se utilicen en la investigación o en el ejercicio clínico habitual, su verificación es indispensable. Por lo tanto, el proceso de selección y aprobación debe considerar cuidadosamente su especificidad, confiabilidad y sensibilidad como una medida de riesgo para determinar la exactitud y precisión. Además de la garantía de calidad del programa de análisis y la interpretación de los datos de medición, se debe comparar con otras variables. Es por esto que el uso de biomarcadores, y en particular de biomarcadores medidos en laboratorio, en la investigación clínica es algo más nuevo y los mejores enfoques para esta práctica aún se están desarrollando y perfeccionando. Cabe resaltar que, el uso de biomarcadores utilizados en pruebas de laboratorio, son nuevos en investigación clínica y se espera con el tiempo el perfeccionamiento de técnicas que provean aportes relevantes a la salud. (25, 26)

2.5.2 Biomarcadores en saliva como herramienta diagnóstica. La cavidad bucal es un entorno intrincado compuesto por múltiples estructuras y tipos de tejidos que trabajan en conjunto. Si bien cada estructura realiza una función única, todas son colonizadas por bacterias y sumergidas en fluidos salivales. Considerada principalmente como un componente esencial del proceso digestivo, la saliva sirve para iniciar la descomposición de lípidos y almidones a través de enzimas endógenas. Sin embargo, en los últimos años, lo que hemos llegado a comprender sobre las secreciones salivales y la cavidad oral ha cambiado drásticamente. Los estudios han demostrado que la saliva en realidad contiene una variedad de analitos moleculares y microbianos. Además, las publicaciones afirman que estos componentes salivales pueden ser indicadores efectivos de trastornos tanto locales como sistémicos. Estas revelaciones han formado la base del campo del diagnóstico salival y, por lo tanto, han provocado investigaciones que culminaron en la identificación de biomarcadores basados en la saliva para trastornos que van desde el cáncer hasta las enfermedades infecciosas (28,29).

Al igual que la saliva, la sangre es un fluido corporal complejo que se sabe que contiene una amplia gama de componentes moleculares, que incluyen enzimas, hormonas, anticuerpos y factores de crecimiento. Mientras que las células, los tejidos, las heces y otras alternativas se buscan de forma rutinaria, el suero sanguíneo o el plasma son tradicionalmente y con mayor frecuencia la fuente de biomarcadores medibles. Aunque salvan vidas en muchos casos, los procedimientos necesarios para recolectar y eventualmente analizar muestras de sangre a menudo pueden ser costosos, problemáticos y físicamente intrusivos. El empleo de fluidos salivales como medio para el desarrollo y evaluación de biomarcadores alivia la incomodidad del sujeto / paciente mediante la provisión de un método no invasivo de detección de enfermedades (30).

Comparativamente, la saliva tiene muchas ventajas sobre la sangre, incluidas las siguientes:

1. La colección es poco exigente. Si bien la toma de muestras de sangre requiere personal altamente capacitado, cualquier persona puede obtener la saliva, incluida la auto colección.
2. El procedimiento no es invasivo. La obtención de la muestra es indolora, lo que reduce la incomodidad que la mayoría de las personas sufren por las biopsias y las extracciones de sangre repetidas, al tiempo que anima a otras personas a participar en evaluaciones y exámenes médicos oportunos.

3. Las muestras son más seguras de manipular. Las secreciones salivales contienen factores que inhiben la infectividad del VIH, lo que resulta en tasas de transmisión oral extremadamente bajas o insignificantes.
4. Las muestras son más fáciles de enviar y almacenar. La saliva no se coagula y requiere menos manipulación que la sangre.
5. El procedimiento es económico. La saliva se recolecta, envía y almacena fácilmente, lo que reduce los costos generales para los pacientes y los proveedores de atención médica (31).

A pesar de estos atributos favorables, el uso de saliva como líquido de diagnóstico aún no se ha convertido en una idea generalizada. Esto se debe en parte al trabajo que revela que, si bien la mayoría de los analitos detectados en el suero sanguíneo también se encuentran en la saliva, sus niveles están sustancialmente disminuidos. Por ejemplo, en adultos sanos, los niveles de IgA son normalmente de 2,5 a 5 mg / ml en suero y de 250 a 500 μ g / ml en saliva. De manera similar, los niveles de IgG (5 a 30 mg / ml versus 5 a 30 μ g / ml) e IgM (0.5 a 1 mg / ml versus 5 a 10 μ g / ml) en suero son varias veces mayores que los encontrados en la saliva. Aun así, la correlación entre los componentes salivales y sanguíneos implica que, si bien estos dos biofluidos son separados y únicos, pueden estar vinculados a nivel molecular. Por lo tanto, es imperativo que exploremos la saliva como una alternativa potencial a los diagnósticos basados en sangre y tejidos (32).

2.6 Beneficios de la Realización de Pruebas Diagnósticas de Saliva para el Profesional

Dentro de los beneficios de la realización de la prueba diagnóstica mediante la saliva podemos encontrar: El manejo de la prueba, ya que disminuye la dificultad en la realización siendo este un método no invasivo que permite al mismo paciente realizársela. Lo que nos lleva a otra de las ventajas que es la disminución de la exposición de personal médico, ya que por este medio es posible la recolección de la muestra fuera de los centros hospitalarios, por medio de los mismos pacientes, evitando así el riesgo a transmisión nosocomial. Otra de las ventajas es la disminución de las incomodidades del paciente en el momento de la extracción de la muestra, facilitando de la misma manera el trabajo para el profesional. Cabe resaltar que el método de saliva brinda un alto panorama del producto de la prueba ya que reúne fluidos de las vías respiratorias altas y bajas, siendo esta una de sus principales ventajas (36).

2.7 Umbrella review's

Las revisiones sistemáticas son fundamentales para la atención médica basada en la evidencia y proporcionan el más alto nivel de evidencia para informar la toma de decisiones. El papel que desempeñan las revisiones sistemáticas en la atención médica ha evolucionado en parte debido al reconocimiento de la abrumadora cantidad de evidencia científica disponible. Las revisiones sistemáticas ofrecen una solución lista y rigurosa para que los tomadores de decisiones naveguen hacia la mejor evidencia disponible para informar su toma de decisiones. El número de revisiones sistemáticas publicadas para adaptarse a las demandas de la toma de decisiones informada por la evidencia ha aumentado notablemente en las últimas dos décadas. Una estimación reciente sugiere que cada día se publican 11 revisiones sistemáticas (37).

Con el mayor número de revisiones sistemáticas disponibles, un siguiente paso lógico y apropiado ha sido la realización de revisiones de revisiones sistemáticas existentes, lo que permite comparar los resultados de revisiones independientes contrastados, proporcionando así a los responsables de la toma de decisiones en el sector sanitario la evidencia que necesitan. Las revisiones de revisiones sistemáticas se mencionan con varios nombres diferentes en la literatura científica, incluidas revisiones generales, resúmenes de revisiones, revisiones de revisiones, un resumen de revisiones sistemáticas y también una síntesis de revisiones. Independientemente de su nombre, todos estos tipos de revisiones tienen una característica definitoria en común: una revisión sistemática es el principal y, a menudo, el único 'tipo de estudio' que se considera para su inclusión. En este estudio, la revisión de revisiones sistemáticas existentes y los metaanálisis se acoplará al término *umbrella review* (38).

La razón principal para realizar un *umbrella review* es resumir la evidencia de múltiples síntesis de investigación. La realización de estas revisiones también puede ofrecer un medio para una revisión rápida de la evidencia para abordar una base de evidencia amplia y de alta calidad en relación con a un tema. Los *umbrella review* se llevan a cabo para proporcionar un examen general del cuerpo de información disponible para un tema determinado, y para comparar y contrastar los resultados de las revisiones sistemáticas publicadas. El panorama general que se puede obtener de la realización de una revisión es ideal para resaltar si la base de evidencia en torno a un tema es consistente o contradictoria, y para explorar las razones de los hallazgos. Además, una revisión general permite evaluar fácilmente si los revisores que abordan preguntas de revisión similares observan de forma independiente resultados similares y llegan a conclusiones generalmente similares (39).

El objetivo de desarrollar un *umbrella review* no es repetir las búsquedas, la evaluación de la elegibilidad del estudio, la evaluación del riesgo de sesgo o los metaanálisis de las revisiones incluidas, sino más bien proporcionar una imagen general de los hallazgos para preguntas o fenómenos particulares. Por ejemplo, en comparación con una revisión sistemática o un metaanálisis limitado a una comparación de tratamientos, una revisión general puede proporcionar una imagen más amplia de muchos tratamientos. Esto es más útil para informar las guías y la práctica clínica cuando se deben considerar todas las opciones de manejo (39,40).

2.8 ¿Cuál es la Metodología de un *umbrella review*?

La revisión *umbrella* debe estar precedida por un protocolo revisado por pares a priori, y debe incluir una pregunta claramente articulada, criterios de inclusión detallados, un proceso de búsqueda estructurado para localizar y seleccionar revisiones existentes relevantes, método para la evaluación crítica de las revisiones y un proceso formal de extracción de datos seguido de medios para resumir y presentar los datos. Es importante señalar que el objetivo principal de una revisión general es proporcionar un resumen de las síntesis de investigación existentes relacionadas con un tema o pregunta determinados, no resintonizar, por ejemplo, con un metaanálisis o una meta-síntesis, los resultados. de revisiones o síntesis existentes (40).

2.9 Objetivos y criterios de inclusión

El (los) objetivo (s) de la revisión *umbrella* y las preguntas específicas de la revisión general deben establecerse claramente. Los objetivos establecidos serán generalmente amplios y lógicamente deberían informar las preguntas específicas de la revisión *umbrella* (40).

Los criterios de inclusión indican la base sobre la cual se considerarán las revisiones disponibles para su inclusión en la revisión general. Estos criterios proporcionan una guía para que el lector comprenda claramente lo que proponen los autores de la revisión y, lo que es más importante, una guía para que los mismos revisores basen sus decisiones sobre las revisiones que se seleccionarán durante la fase de selección de estudios de la revisión *umbrella*. Una de las características únicas de una revisión *umbrella*, al considerar otros tipos de revisiones sistemáticas, es que las unidades analíticas, o estudios que se incluirán, son exclusivamente revisiones sistemáticas y metaanálisis, y no investigación primaria u original. Las síntesis de investigación incluidas en una revisión *umbrella* deben representar síntesis de evidencia de investigación empírica. Debido a la variedad de tipos de revisión disponibles en la literatura, diez autores de revisiones generales deberán estipular claramente qué tipos de revisión se incluirán a priori en el protocolo. Las revisiones que incorporan estudios teóricos u opiniones publicadas como su principal fuente de evidencia no deben incluirse en una revisión general y deben incluirse como un criterio de exclusión explícito en el protocolo a priori (40,41).

La presentación de los criterios de inclusión para una revisión *umbrella* que evalúa la efectividad de una intervención debe estipular un elemento de población, intervención, comparador, resultado (PICO). De manera similar, una revisión *umbrella* que aborde una pregunta que se prestaría a la inclusión de revisiones sistemáticas cualitativas incluiría una población, fenómenos de interés y contexto (PICO) (41).

Las revisiones *umbrella* que incluyen evidencia tanto cuantitativa como cualitativa deben estipular elementos PICO y PICO. Todos los criterios de inclusión presentados deben reflejar con precisión y ser claramente congruentes con el objetivo y las preguntas de la revisión (41).

2.9.1 Tipos de participantes. Se deben detallar las características importantes de los participantes, incluida la edad y otros criterios de calificación. Las revisiones *umbrella* que abarcan a varios participantes o grupos demográficos deben definir claramente a cada grupo (41,42).

2.9.2 Intervenciones / fenómenos de interés. Las intervenciones pueden estar enfocadas, por ejemplo, considerando solo el manejo farmacológico de un grupo de pacientes, o amplias, incluyendo tanto intervenciones farmacológicas como otras (por ejemplo, dieta, ejercicio, cirugía). Deben usarse definiciones, cuando sea apropiado, para proporcionar claridad. Las revisiones de paraguas que abordan múltiples intervenciones y tratamientos deben definir claramente cada posible intervención de interés (42).

2.9.3 Contexto / entorno. El contexto debe definirse claramente y puede incluir, entre otros, la consideración de la ubicación geográfica u otros factores culturales o características raciales o basadas en el sexo. En algunos casos, el contexto también puede abarcar detalles sobre el entorno sanitario específico (como cuidados intensivos, atención primaria de la salud o la comunidad) (42).

2.9.4 Resultados. Los resultados de interés deben estar predefinidos en revisiones *umbrella* que se presten a evidencia cuantitativa. Los resultados deben ser relevantes para la pregunta planteada por la revisión general. Las medidas de resultado deben incluirse en la descripción (42,43).

Los resultados sustitutos deben explicarse y presentarse cuando exista una asociación clara con los resultados relevantes para el paciente. Para proporcionar una visión general equilibrada de la base de evidencia relacionada con un tema en particular e informar completamente la toma de decisiones, una revisión general debe intentar informar tanto los resultados obtenidos de la sensibilidad y especificidad del test de saliva incluyendo también los beneficiosos como los adversos (44,45,46).

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

- Determinar el rendimiento diagnóstico de infección por SARS-Cov2 que se pueden detectar a partir de la muestra de saliva, mediante análisis de evidencias científicas en *Umbrella review's*.

3.2 Objetivos específicos

- Presentar las tendencias de publicaciones tipo revisión sistemática y metaanálisis relacionados con el virus del SARS-Cov2 causante de la COVID-19
 - Sintetizar la evidencia científica que se ha divulgado a partir de las revisiones sistemáticas sobre el diagnóstico de infección de SARS-Cov2 a partir de muestras de saliva.
 - Mostrar el rendimiento diagnóstico de las pruebas de la COVID-19 a partir de muestras de saliva a través de la sensibilidad y especificidad reportada en los artículos recuperados.

4. Método

4.1 Tipo de estudio

Se realiza una investigación correspondiente a *umbrella review*, es decir, un estudio de fuente secundaria de tipo analítico que considera el nivel más alto de evidencia científica, al ser una revisión de revisiones sistemáticas. Es un estudio documental realizado por medio de la observación, debido a que los investigadores no realizan una intervención, sino que recuperan y analizan las variables de interés.

Si bien está claro que una revisión *umbrella* incluirá solo las revisiones sistemáticas y los metaanálisis existentes, en esta sección debe haber una coincidencia entre la metodología de la síntesis de investigación que se considerará para su inclusión en la revisión general y su objetivo principal (47).

4.2 Selección y descripción de población en documentos

4.2.1 Población. La población la constituyen los artículos de estudios de revisiones sistemáticas de la muestra de saliva como espécimen alternativo para el diagnóstico de SARS-Cov2 causante de la COVID-19.

4.2.2 Muestra. La muestra se obtuvo de aplicar los criterios de inclusión que permitieron depurar las bases de datos y acceder al análisis de artículos provenientes de revisiones sistemáticas que estudian los métodos de análisis de saliva como prueba diagnóstica para el virus del SARS-Cov-2 de los años 2020 y 2021, los cuales van dirigidos a apoyar a todos los profesionales en salud, siendo recopilados de las bases de datos PubMed, Embase, Scielo, Google Académico y Scopus.

4.2.3 Criterios de selección

4.2.3.1 Criterios inclusión

- Estudios tipo revisiones sistemáticas y metaanálisis del tema de interés.
- Artículos publicados desde el año 2020 en adelante.
- Artículos recopilados de la base de datos PubMed, Embase, Scielo, Google Académico y Scopus que sean recuperados con las siguientes ecuaciones de búsqueda (tabla 1)

Tabla 1. Ecuaciones de búsqueda

Bases de datos	Resultados de la búsqueda.	Ecuaciones de búsqueda
PubMed	27 resultados	("Covid-19 Testing"[Mesh] OR "COVID-19"[TIAB] OR "COVID 19 Testing"[TIAB] OR "SARS CoV 2 Testing"[TIAB] OR "SARS-CoV-2 Testings"[TIAB] OR "COVID19 Virus Testing"[TIAB] OR "COVID19 Virus Testings"[TIAB]) AND (Saliva[Mesh] OR Saliva[TIAB]) AND ("Serum Marker"[TIAB] OR "Serum Markers"[TIAB] OR Biomarkers[Mesh])
	36 resultados	Covid-19 AND Saliva AND ("Serum Marker" OR Biomarker*).
	63 resultados	"Saliva AND sars-cov-2 AND detec* AND review".
Scielo	12 resultados	("Covid-19 Testing" OR "COVID-19" OR "COVID 19 Testing" OR "SARS CoV 2 Testing" OR "SARS-CoV-2 Testings" OR "COVID19 Virus Testing" OR "COVID19 Virus Testings") AND Saliva AND ("Serum Marker" OR "Serum Markers" OR Biomarkers)
Scopus	25 resultados	TITLE-ABS-KEY(("Covid-19 Testing" OR "COVID-19" OR "COVID 19 Testing" OR "SARS CoV 2 Testing" OR "SARS-CoV-2 Testings" OR "COVID19 Virus Testing" OR "COVID19 Virus Testings") AND (Saliva*) AND ("Serum Marker" OR "Serum Markers" OR Biomarkers))

Tabla 1.a *Ecuaciones de búsqueda*

Embase	27 resultados	('covid-19 testing'/exp OR '2019-ncov test' OR 'covid-19 diagnostic test' OR 'covid-19 diagnostic testing' OR 'covid-19 test' OR 'covid-19 testing' OR 'covid-19 viral testing' OR 'covid19 testing' OR 'sars-cov-2 testing' OR 'coronavirus disease 2019 testing' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (sars-cov-2) test' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (sars-cov-2) testing' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 test' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 testing' OR 'testing for sars-cov-2' OR 'testing for sars-cov-2 (covid-19)' OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR '2019 novel coronavirus disease' OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019-ncov disease' OR '2019-ncov infection' OR 'covid' OR 'covid 19' OR 'covid 2019' OR 'covid-19' OR 'covid19' OR 'sars coronavirus 2 infection' OR 'sars-cov-2 disease' OR 'sars-cov-2 infection' OR 'sars-cov2 disease' OR 'sars-cov2 infection' OR 'sarscov2 disease' OR 'sarscov2 infection' OR 'wuhan coronavirus disease' OR 'wuhan coronavirus infection' OR 'coronavirus disease 2019' OR 'ncov 2019 disease' OR 'ncov 2019 infection' OR 'novel coronavirus 2019 disease' OR 'novel coronavirus 2019 infection' OR 'novel coronavirus disease 2019' OR 'novel coronavirus infection 2019') AND ('saliva'/exp OR 'saliva' OR 'spittle') AND ('serum marker':ti,ab OR 'serum markers':ti,ab OR 'biological marker'/exp OR 'biological marker' OR 'biological markers' OR 'biomarker' OR 'biomarkers' OR 'marker, biological') Covid-19 AND Saliva AND ("Serum Marker" OR "Biological marker").
	18 resultados (13 repetidos)	
Google Académico	148	("systematic review") AND ("saliva") AND ("Covid-19 Testing" OR "COVID-19" OR "COVID 19 Testing" OR "SARS CoV 2 Testing" OR "COVID19 Virus Testing" OR "COVID19 Virus Tests") ("biomarker") (intitle:review OR intitle:metaanalysis)
	13	Covid-19 AND "sars cov-2" "Serum Marker" OR "Biological marker" OR saliva "Covid 19"

4.2.3.2 Criterios de exclusión

- Artículos a los que no se tenga acceso al texto completo.
- Artículos científicos que no sean escritos en los idiomas español, inglés y portugués.

4.3 Variables

Las variables de interés para este estudio, su definición conceptual, operativa y su medición, estará descrito en el apéndice A.

Tabla 2. *Variables*

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Naturaleza	Escala de medición	Valor que asume
Artículo.	Texto escrito que tiene entidad propia y se publica junto a otros textos en un periódico, en una revista o en un libro.	Artículos recopilados de las bases de datos.	Cualitativa.	Nominal.	Pregunta abierta.
Título.	Palabra o frase que da a conocer el asunto de un texto.	Título del artículo que se encuentre en la base de datos.	Cualitativa.	Nominal.	Pregunta abierta.
Año publicación.	Año en el cual se publica en revista o base de datos un artículo científico.	Año y mes de publicación según lo registrado en la información principal de la base de datos.	Cualitativa.	Ordinal.	0.2020 1.2021
Mes de publicación.	Mes en el cual se publica en revista o base de datos un artículo científico.	Mes de publicación según lo registrado en la información principal de la base de datos.	Cualitativa.	Ordinal.	0.Enero 1.Febrero 2.Marzo 3.Abril 4.Mayo 5.Junio 6.Julio 7.Agosto 8.Septiembre 9.Octubre 10.Noviembre 11.Diciembre
Primer autor.	Se llama autor a toda persona que crea una determinada obra sobre la que tendrá derechos protegidos por la ley.	Apellido e iniciales de los nombres del autor principal que aparezca en el artículo o base de datos.	Cualitativa.	Nominal.	Pregunta abierta.
Número de autores.	Se llama autor a toda persona que crea una determinada obra sobre la que tendrá derechos protegidos por la ley.	Cantidad de personas que realizaron el artículo.	Cuantitativa.	Razón.	Número entero positivo.

Tabla 2.a *Variables*

País de primer autor.	País, corresponde al territorio con características geográficas y culturales propias, que puede construir entidad política dentro de un estado.	País que corresponda al primer autor, descrito en el artículo o base de datos.	Cualitativa.	Nominal.	Pregunta abierta
Institución de primer autor.	Organismo que desempeña una función de interés público, especialmente benéfico o docente.	Institución educativa que corresponda al primer autor, descrita en el artículo o base de datos.	Cualitativa.	Nominal.	Pregunta abierta.
Idioma.	Sistema de signos que utiliza una comunidad para comunicarse oralmente o por escrito.	Tipo de idioma en el que se encuentre el artículo.	Cualitativa.	Nominal.	0: inglés 1: español 2: portugués
Biomarcador.	Una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica.	Biomarcador reportado en el artículo, para medir la técnica.	Cualitativa.	Nominal.	Pregunta abierta.
Base de recuperación.	Conjunto de datos organizados de tal modo que permita obtener con rapidez diversos tipos de información.	Base de datos de donde se recuperan los artículos de interés.	Cualitativa.	Nominal.	0: PubMed. 1: Embase. 2: Scielo. 3: Scopus. 4: Google Académico.
Nombre de revista.	Nombre de publicación periódica con texto e imágenes sobre varias materias, o sobre una especialmente.	Nombre de revista que aparezca en la base de datos.	Cualitativa.	Nominal.	Pregunta abierta.
Tipo de estudio.	Es el esquema general o marco estratégico que le da unidad, coherencia, secuencia y sentido práctico a todas las actividades que se emprenden para buscar respuesta al problema y objetivos planteados.	Tipo de estudio que aparezca en la base de datos.	Cualitativa.	Nominal.	0: Revisión sistemática. 1: Metaanálisis.

Tabla 2.b *Variables*

Número de artículos incluidos.	Conjunto de elementos sometidos a una estadística muestral.	de elementos a una evaluación mediante	Número de artículos que incluye el artículo recuperado tipo revisión sistemática.	Cuantitativa.	Razón.	Número entero positivo.
Confianza AMSTAR.	Herramienta de medición (AMSTAR) fue desarrollado para evaluar RS de ensayos aleatorizados.	Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR) fue desarrollado para evaluar RS de ensayos aleatorizados.	Confianza AMSTAR que de cómo resultado la aplicación de la lista de chequeo a los artículos recuperados y filtrados.	Cualitativa.	Nominal.	0: Alta 1: Media 2: Baja 3: Críticamente baja
Sensibilidad.	Medidas de clasificación binaria para evaluar los resultados de las pruebas. La sensibilidad o la tasa de recuerdo es la proporción de verdaderos positivos.	Medidas de clasificación binaria para evaluar los resultados de las pruebas. La sensibilidad o la tasa de recuerdo es la proporción de verdaderos positivos.	Medida de clasificación y resultado de prueba reportada en el artículo recuperado.	Cuantitativa.	Razón.	Pregunta abierta.
Especificidad.	Medidas de clasificación binaria para evaluar los resultados de las pruebas. La especificidad es la probabilidad de determinar correctamente la ausencia de una condición.	Medidas de clasificación binaria para evaluar los resultados de las pruebas. La especificidad es la probabilidad de determinar correctamente la ausencia de una condición.	Medida de clasificación y resultado de prueba reportada en el artículo recuperado.	Cuantitativa.	Razón.	Pregunta abierta.

4.4 Procedimiento

Se realizó la búsqueda de artículos de revisiones sistemáticas y metaanálisis, utilizando como bases de datos referentes PubMed, Scielo, Scopus, Embase y Google Académico; se aplicó para la recuperación de los artículos en las bases de datos las ecuaciones o bloques de búsqueda dispuestas en la tabla 1.

Se tuvieron en cuenta las variables mencionadas anteriormente para la recuperación de los artículos de interés, tales como año de publicación, idioma y tipo de estudio. Para su inclusión se deberá tener acceso al contenido completo del artículo recuperado, se evaluó la calidad del artículo por medio de la aplicación de la lista de chequeo AMSTAR. Cada artículo se evaluó por dos investigadores distintos con el fin de garantizar objetividad y en caso de evidenciar discrepancias, el asesor de la investigación interviene a realizar la respectiva evaluación; también se incluirán aquellas revisiones sistemáticas y metaanálisis que recopilen evidencia sobre la efectividad de los

Biomarcadores en muestras de saliva para la detección del SARS-Cov2 causante de la COVID-19.

Se realizó el filtrado los artículos, se unificó la información en un formato Excel eliminando duplicados y artículos que no cumplieran con los criterios de inclusión y se anotaron los artículos que fueron descartados en un diagrama de flujo.

4.5 Plan de análisis estadístico

La información obtenida de las bases de datos será sintetizada en Microsoft Excel 2016.

Para este estudio se realizó un análisis estadístico univariado en el cual se evaluó las variables cualitativas como artículo, título, revisión sistemática, año y mes de publicación, autor, idioma, Biomarcadores, base de recuperación, nombre de revista, objetivos, métodos reportados en el artículo y tipo de estudio de los artículos recuperados; a estas variables se les realizó el cálculo de frecuencia absoluta y porcentajes; para la variable cuantitativa tamaño de población se evaluará si presenta distribución normal por medio de la prueba de Shapiro-Wilk, en cuyo caso se calculará la media y desviación estándar como medida de resumen, si no presenta distribución normal, se utilizará la mediana y el rango intercuartílico (Ver apéndice A).

4.6 Prueba piloto

Para la realización de la prueba piloto se efectuó la búsqueda de artículos de revisiones sistemáticas y metaanálisis, utilizando como bases de datos referentes PubMed, Scielo, Scopus, Embase y Google Académico, se aplicaron para la recuperación de los artículos en las bases de datos las ecuaciones o bloques de búsqueda dispuestas en la tabla 1. Una vez se obtuvo la población total se tomaron tres artículos por duplicado para su estudio, cada uno recuperado de distintas bases de datos; se evaluó cada artículo por dos evaluadores distintos según lo establecido en el instrumento de variables y se procedió a digitalizar toda la información en una base de datos en Excel.

Fue necesario ajustar las variables a evaluar, haciendo añadidura de las variables especificidad y sensibilidad, y se eliminó las que no fueron útiles; se tuvo que cambiar los criterios a la hora de determinar el autor, y también, se realizó un filtrado de los artículos para escoger los más aptos para la prueba piloto. Se identificó un problema en el primer artículo llamado *Diagnostic accuracy of serological test for covid-19: systematic review and meta-analysis*, debido a que demostró que solo el 8% de pruebas realizadas tenían relación con saliva, lo cual generó discusión.

Se encontró y evaluó un estudio tipo metaanálisis y dos revisiones sistemáticas, a los cuales se les aplicó la lista de chequeo AMSTAR, y tras su evaluación se encontró lo siguiente:

Para el primer artículo, se encontró que la sensibilidad de la prueba aplicada CLIA (n=10 arms) dio como resultado 97,8% de sensibilidad, teniendo un intervalo de confianza de 46,2% a 100% un 95% CI para cada una de las Inmunoglobulinas IgM, IgG y IgM o IgG; su especificidad con el mismo resultado de un intervalo de confianza de 95% CI para cada una de las Inmunoglobulinas IgM, IgG y IgM o IgG.

Para el segundo artículo, se encontró que la sensibilidad mediante el uso de la prueba de detección viral de ARN por PCR fue del 91% (IC 80-99%); su especificidad muestra que el SARS-CoV-2 fue detectado en el 2% (IC 0,1-11,5%).

Para el tercer artículo, se encontró que la sensibilidad por medio de la prueba RT-qPCR en muestras de saliva fue de 66% al 92% y su especificidad fue de 97% al 100%.

4.7 Consideraciones éticas

En relación con las consideraciones éticas, se tuvo en cuenta los referentes normativos internacionales de la declaración de Helsinki de 1964 y sus actualizaciones, así como los principios éticos fundamentales y la resolución 008430 de 1993, siendo una investigación sin riesgo. Se tendrá en cuenta la normativa de protección de la propiedad intelectual según la ley (1564 de 2012), también el principio de beneficencia, considerando que, este trabajo apunta a beneficiar a los pacientes indirectamente, debido a la contribución en el campo de estudio.

En el presente trabajo no se requiere del uso del consentimiento informado, debido a que, al ser una investigación tipo *umbrella review* no se tendrá contacto con personas o situaciones que impliquen la autorización de un individuo para la realización del estudio; se tendrán en cuenta trabajos de investigación, con los cuales se deberá respetar el derecho de autor y realizar la citación adecuada.

5. Resultados

Se realizó una revisión sistemática exhaustiva en las bases de datos de Embase, Pubmed, Scielo, Scopus y finalmente para ampliar esta, también se realizó búsqueda en Google Académico. El total de artículos encontrados fue de 216, distribuidos así: Scopus 27, Pubmed 12, Scielo 4, Embase 25 y 148 en Google académico. Una vez aplicados los criterios de inclusión 166 artículos fueron excluidos por no corresponder directamente al tema de estudio, 22 no cumplieron con el tipo de estudio (revisiones sistemáticas y metaanálisis), no tenían permitido el acceso a la información completa. Finalmente se halló que 14 de los estudios restantes no tenían información específica sobre la sensibilidad y especificidad en los resultados. La muestra quedó constituida por 12 artículos los cuales fueron sometidos a una lista de chequeos AMSTAR para la selección final (Tabla 9).

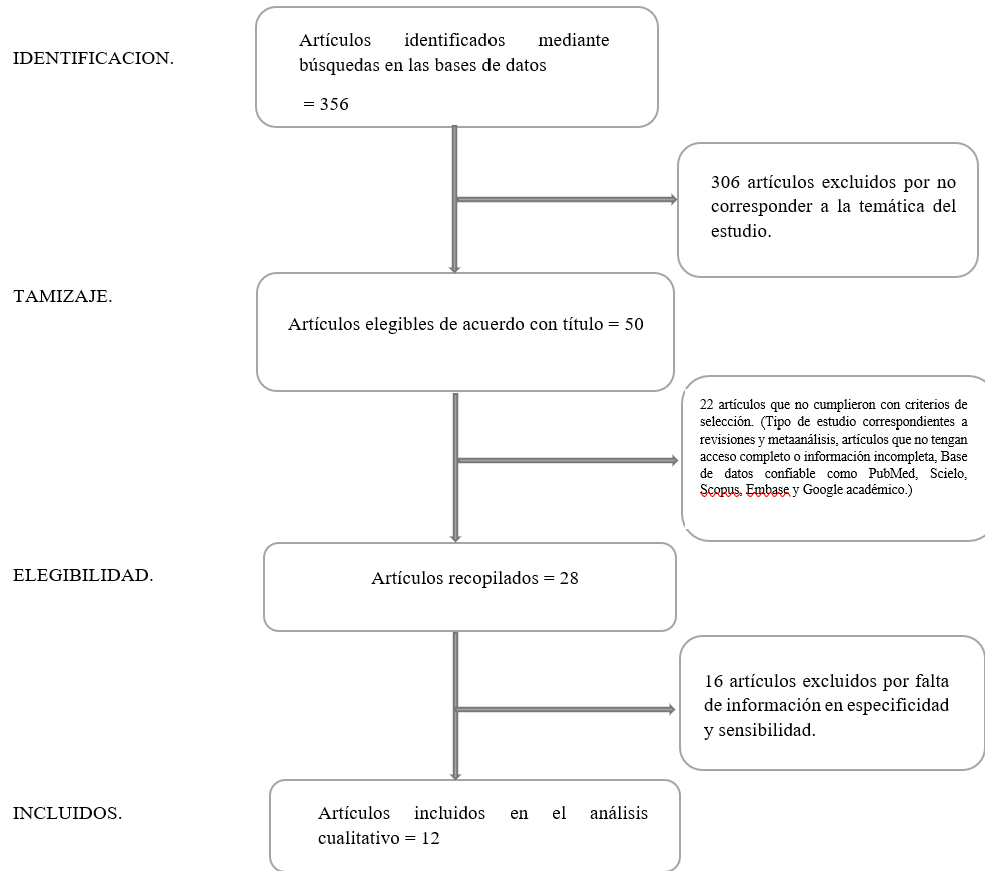


Figura 1. Resultados de búsqueda de Artículos.

La mayoría de los artículos analizados en el presente trabajo fueron publicados en el año 2021 y 3 artículos restantes en el primer semestre del año 2020.

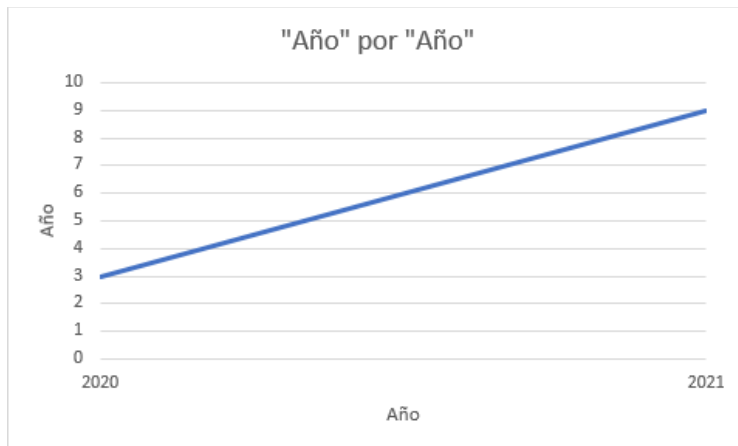


Figura 2. Año de publicación de los artículos.

El mes de mayor publicación sobre el tema de interés para el presente trabajo fue septiembre del 2021, con 3 artículos seguido de enero con 2 artículos publicados.

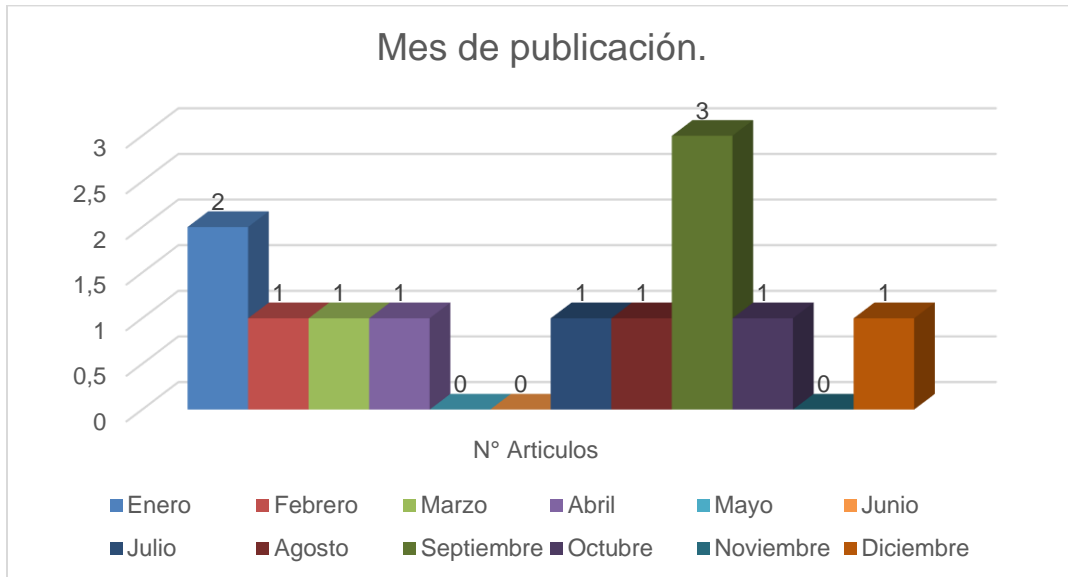


Figura 3. Mes de publicación de los artículos.

En la mayoría de las publicaciones el primer autor principal, donde se buscó cual fue el origen de este, donde se aprecian diferencia entre los países de origen de los primeros autores, sin embargo, Canadá cuenta con 2 investigadores en los procesos de exploración científica sobre los métodos de diagnóstico para la muestra de saliva en la detección del SARS-COV-2.

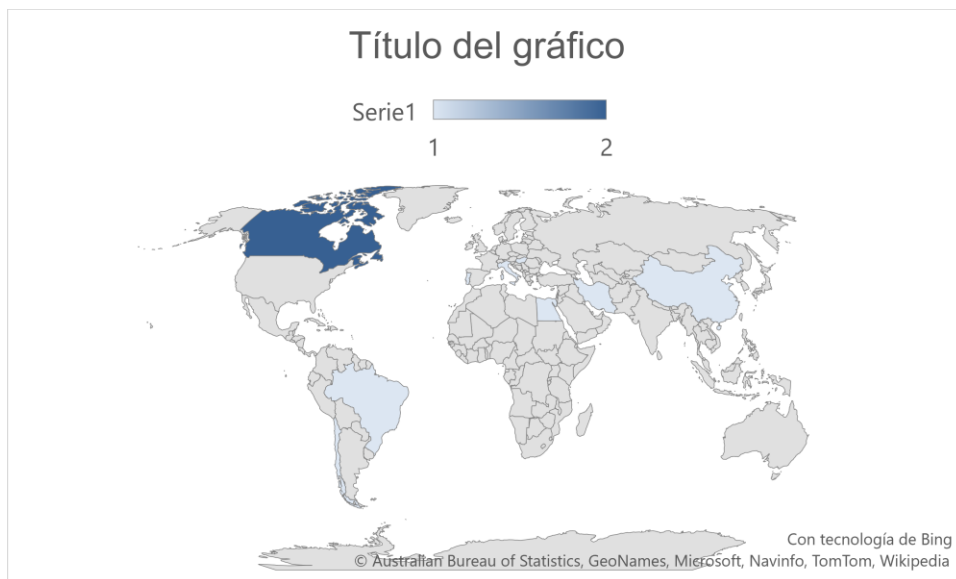


Figura 4. País de primer auto.

Las revistas se evidencian en la figura 5, donde se emuestran 2 publicaciones del American Journal of infection control.

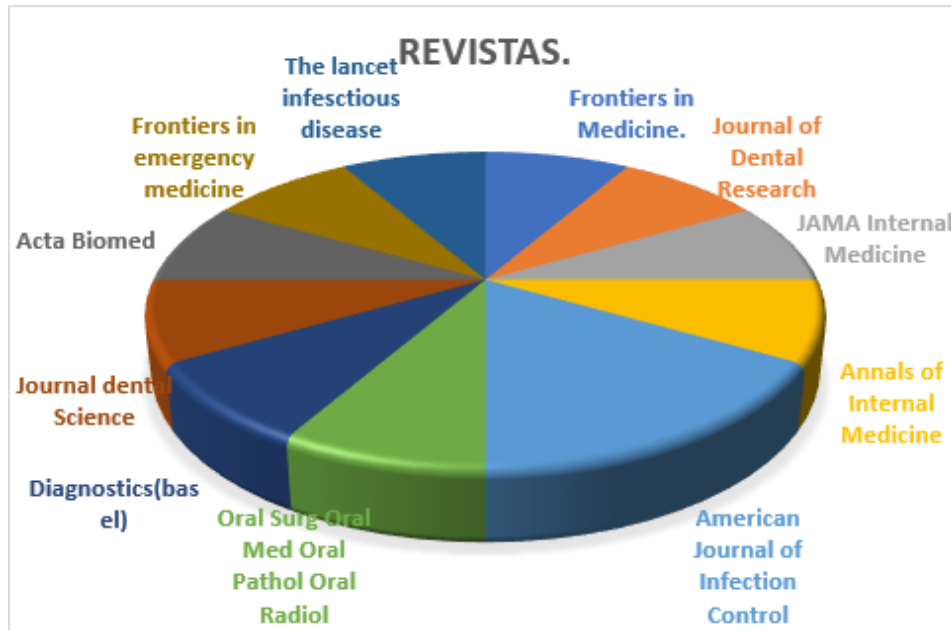


Figura 5. Revistas de publicación de los artículos

Diez de las publicaciones analizadas para concluir acerca de la efectividad las pruebas en la detección del virus SARS-COV-2, incluyen Revisiones sistemáticas y Metaanálisis en el mismo estudio.

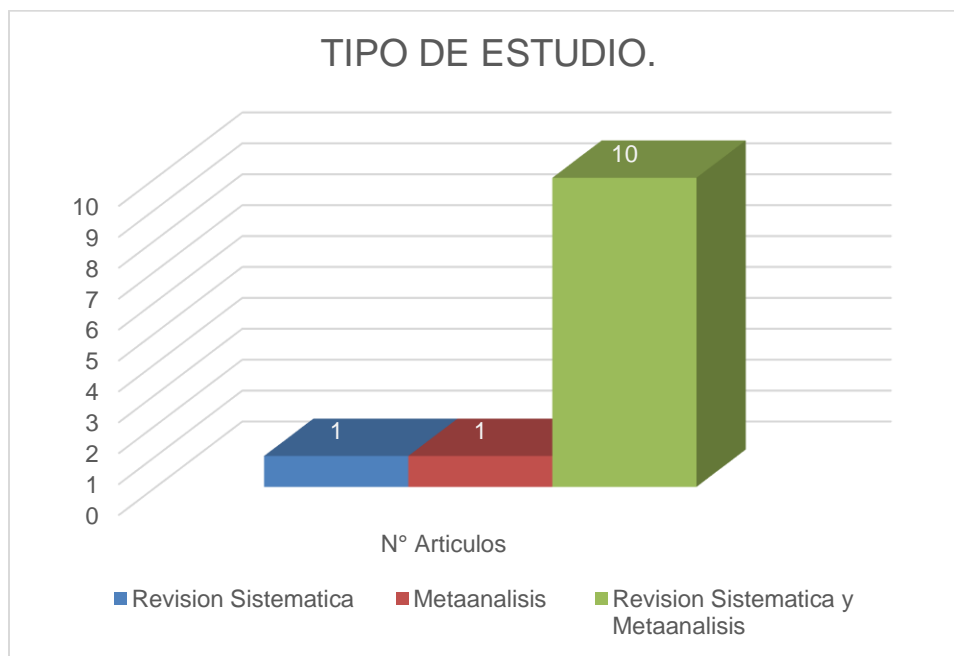


Figura 6. Tipos de Estudio.

Teniendo en cuenta cada uno de los artículos seleccionados se realizó la búsqueda de la sensibilidad y especificidad en cada uno de ellos para poder tener un dato claro en la siguiente tabla. Se encontró que los artículos que reportan sensibilidad fueron L. M. Czumbel, D. M. Elkady, y M. Riccò. De la misma manera se resaltan los artículos que reportan mayor especificidad como L.L. Fernandes, G. Butler-Laporte, M. L. Bastos, D. M. Elkady, M. Riccò y V. M. Moreira, sin embargo, algunos ofrecen alta sensibilidad, pero baja especificidad como M. L. Bastos, M. G. Cañete, K. Khiabani DMD y K. Nasiri, mientras que uno de ellos determinó que la sensibilidad y especificidad no es 100% confiable, pero muestra resultados de estos en la curva de ROC de K. Nasiri. (Tabla 3)

Tabla 3. *Resultados Sensibilidad y Especificidad.*

Referencia	Artículo	Técnica	Sensibilidad	Especificidad
L. M. Czumbel (48)	Saliva as a Candidate for COVID-19 Diagnostic Testing: A Meta-Analysis	PCR	Saliva tests: 91% (CI 80–99%)	PCR: 2% (IC 0,1–11,5%)
L.L. Fernandes (49)	Saliva in the Diagnosis of COVID-19: A Review and New Research Directions	PCR	RT-qPCR Saliva 66% to 92%	RT-qPCR Saliva 97% to 100%
G. Butler-Laporte (50)	Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2 A Systematic Review and Meta-analysis	PCR	Saliva NAAT: (86%; 95% CrI, 80%-92%)	Saliva NAAT: (97%; 95% CrI, 93%-99%)
M. L. Bastos (51)	The Sensitivity and Costs of Testing for SARS-CoV-2 Infection With Saliva Versus Nasopharyngeal Swabs A Systematic Review and Meta-analysis	PCR	Saliva Collection: 91.5 (72.7 to 97.7) Estimate (95% CI)	No pudieron determinar la Especificidad.
B. Boger Msc (52)	Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19	PCR	Saliva Collection: (62.3%, 95% CI 54.5%-69.6%)	98.6% and 90.0%
M. G. Cañete (53)	Saliva sample for the massive screening of SARS-CoV-2 infection: a systematic review	PCR	Saliva Collection: 86.4% (95% confidence interval [CI], 82.8%-89.4%)	Saliva: 97.0% (95% CI, 95.0%-98.3%)

Tabla 3.a *Resultados Sensibilidad y Especificidad.*

D. M. Elkady (54)	Accuracy of SARS-CoV-2 Detection in Saliva for COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis	PCR	Saliva Collection: 0.86 (95% CI, 0.83–0.89)	Saliva: 0.98 (95% CI, 0.96–0.98)
K. Khiabani DMD (55)	Are saliva and deep throat sputum as reliable as common respiratory specimens for SARS-CoV-2 detection? A systematic review and meta-analysis	PCR	Saliva Collection: 97% (95% confidence interval [CI], 86-100)	El cálculo de la especificidad no era factible en el presente estudio.
V. M. Moreira (56)	Diagnosis of SARS-Cov-2 Infection by RT-PCR Using Specimens Other Than Naso- and Oropharyngeal Swabs: A Systematic Review and Meta-Analysis	PCR	Saliva Collection: 83.9% (95% CI: 77.4–88.8)	Saliva Collection: 96.4% (95% CI: 89.5–98.8)
K. Nasiri (57)	Comparing saliva and nasopharyngeal swab specimens in the detection of COVID-19: A systematic review and meta-analysis	PCR	La sensibilidad y la especificidad de los diferentes kits de RT-PCR no es 100% precisa. Curva ROC con 95% de confianza	La sensibilidad y la especificidad de los diferentes kits de RT-PCR no es 100% precisa. Curva ROC con 95% de confianza
M. Riccò (58)	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 metaanalysis	PCR	Saliva Collection: 97.7% (95%CI 93.8–99.2)	Saliva Collection: 97.7% (93.8–99.2)
N. Ngai Yung Tsang (59)	Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis	PCR	Saliva Collection: 85%	Saliva, Nasal and Throat swabs: 95% Curva ROC con 95% de confianza

Posteriormente se revisó también cuales fueron los artículos incluidos en las investigaciones determinando un promedio entre 8 y 10 artículos coincidentes en cada estudio. Esto es claramente entendible dado que la investigación sobre la enfermedad infecciosa Covid-19 y los métodos de detección, son recientes.

Al revisar los documentos seleccionados se puede concluir, que en su mayoría los estudios evidenciaron una alta eficacia de la saliva como muestra para el diagnóstico, siempre y cuando sea una muestra de saliva con aclarado faríngeo, sin embargo, también se resalta factores para tener en cuenta para definir la sensibilidad y especificidad de la prueba como la cantidad de saliva

producida, la carga viral de los pacientes, manejo del material y el procedimiento por el cual se efectúa la prueba, donde estos presentaron resultados con un alto porcentaje de confiabilidad ya que en su mayoría la sensibilidad están entre 62 -97.7% y la especificidad entre un 95-97%.

Aunque las publicaciones son diversas y la presentación de los datos y técnicas de recolección de muestras de saliva es variada, 5 documentos muestran datos que permiten realizar un análisis estadístico de Área Bajo la curva ver figura 7. en la que se observa que los datos son muy similares identificando una sensibilidad de alrededor de 0,8 y una tasa de falsos positivos de cerca de 0,04 para las pruebas en saliva.

Tabla 4. Resumen de rendimiento diagnóstico de pruebas de saliva extraídos de las revisiones sistemáticas.

Artículo	Título	sens saliva	espec saliva	FPR
3	Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2 A Systematic Review and Meta-analysis	0,846	0,99	0,01
7	Accuracy of SARS-CoV-2 Detection in Saliva for COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis	0,86	0,98	0,02
10	Diagnosis of SARS-Cov-2 Infection by RT-PCR Using Specimens Other Than Naso- and Oropharyngeal Swabs: A Systematic Review and Meta-Analysis	0,839	0,964	0,036
12	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 metaanalysis	0,834	0,977	0,023
13	Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis	0,85	0,99	0,01

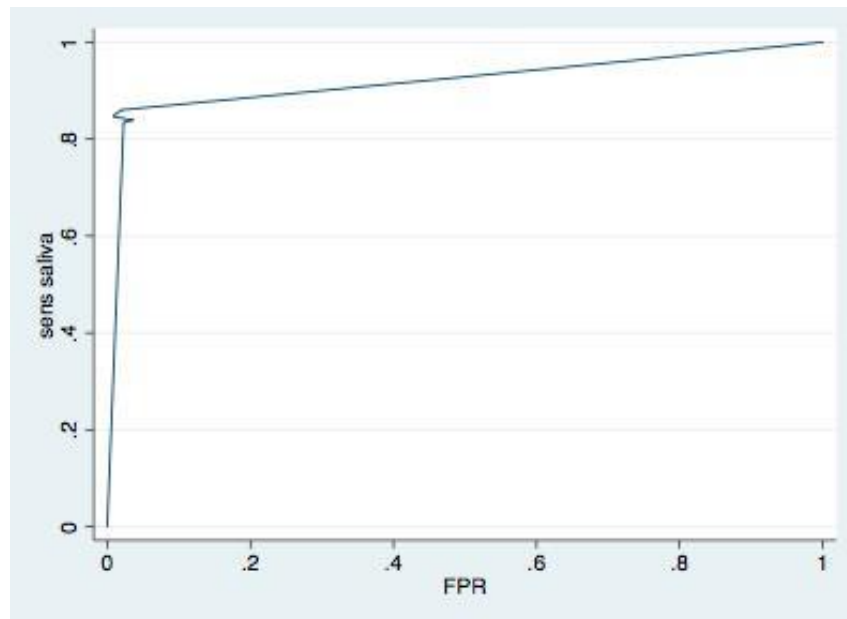


Figura 7. Curva ROC datos extraídos de revisiones según Tabla 4.

6. Discusión

Se realizó un estudio de tipo *umbrella review* en el cual se enfoca en la búsqueda de artículos de tipo Revisiones sistemáticas y Metaanálisis, con el fin de dar respuesta a la pregunta de investigación que consiste en verificar la efectividad diagnóstica de la saliva para el virus del SARS-Cov-2 en función de sensibilidad y especificidad reportada en los artículos recuperados. A estos artículos les fue aplicada una prueba AMSTAR para verificar si eran de utilidad para el estudio, obteniendo 12 que ofrecen información ya sea sobre sensibilidad, especificidad o curva ROC.

En esos estudios, se define que la saliva al ser un fluido producido por las glándulas salivales puede ser recolectado de manera libre sin la necesidad de uso de múltiples instrumentos para recolectar una muestra de forma no invasiva y cómoda para las personas que se realicen la prueba, Así mismo, la saliva contiene muchos componentes como proteínas ricas en prolina, mucinas MG1 y MG2. Estas sustancias interactúan con diferentes patógenos, provocando cambios en su comportamiento biológico y su fluido, siendo una fuente de muestras para diagnósticos del virus SARS-Cov2 (44).

Por otra parte, se debe destacar que en una minoría de artículos se sigue señalando la muestra de hisopado nasofaríngeo (NSP Nasopharyngeal swabs por su sigla en inglés) como la prueba Gold Estándar, debido a que la sensibilidad y especificidad de las muestras de saliva no son equivalentes a NPS en todos los casos, además, los valores son relativamente similares para casos sintomáticos con alta carga viral y bastante aceptables para pacientes asintomáticos con baja carga viral (45,46).

Al revisar cada documento seleccionado, se identificó que las investigaciones sobre la muestra de saliva para detección del SARS-CoV-2 son convincentes y dan un buen porcentaje de detección siendo este de 91%, siempre y cuando la muestra sea de saliva con aclarado faríngeo, por otra parte es cierto que muchos estudios no reportaron la especificidad de esta prueba o reportaron solo el dato del área bajo la curva (ROC, acrónimo de Receiver Operating Characteristic, o Característica Operativa del Receptor), que se encarga de ilustrar la relación que existe entre la sensibilidad y especificidad, en los cuales 5 de estos artículos muestran la curva ROC como resultado y 8 de ellos no, por otra parte, cabe destacar que 5 de estos artículos mencionan los diferentes tipos de muestras que evaluaron como lo son las pruebas de sangre, orina, hisopado nasofaríngeo, saliva y esputo con aclarado nasofaríngeo, mientras que en los 8 artículos restantes, solo hablan de las muestras de saliva y el hisopado nasofaríngeo, evidenciando la necesidad de realizar más investigaciones donde se priorice solo la muestra de saliva como espécimen diagnóstica con una evidencia clara y confiable de los valores de sensibilidad y especificidad (47,48,51,54).

También se observaron similitudes en la mayoría de artículos analizados, en cuanto a los beneficios que ofrece la muestra de saliva entre los cuales destacan la rapidez de la toma, la facilidad del manejo, la disminución de costos en el momento de la prueba y la auto recolección de las muestras evitando de este modo la presencia de pacientes sospechosos positivos en espacios clínicos y de igual manera la presencia de personal médico en espacios domésticos de pacientes con sospecha de la enfermedad, disminuyendo así la contaminación cruzada (49,55).

Finalmente se puede establecer que las pruebas diagnósticas por medio de muestras de saliva son un método prometedor para la detección del SARS-Cov-2, especialmente en la fase prodrómica, puesto que, estudios recientes destacan y avalan el actual uso de esta muestra de saliva como la futura Prueba de Oro, ya que si la muestra viene de esputo con aclarado nasofaríngeo, aumenta la sensibilidad de esta y así poder detectar el virus del SARS-Cov-2, sin embargo, también recomiendan y destacan las considerables ventajas de invasividad reducida, necesidad de poco flujo de profesionales de la salud, menor riesgo de exposición ocupacional, y reducción de la necesidad de suministros especializados, siendo una alternativa con eficacia diagnóstica y de bajo costo que podría reemplazar al hisopado nasofaríngeo (60, 61).

6.1 Conclusiones

Se puede concluir que las pruebas para detectar el virus del SARS-Cov2 por medio de muestras de saliva con aclarado faríngeo, en función de su rendimiento diagnóstico valorado según la sensibilidad y especificidad reportada por los artículos evaluados, representa un alto valor y funcionalidad diagnóstica ya que demostraron una sensibilidad que oscila entre un 80-97.7% (95% CI, 0.83–0.89) y una especificidad entre 95-97% (95% CI: 89.5–98.8).

La tendencia de publicación de artículos científicos referentes al tema de interés demostró que la mayoría de los estudios corresponden a revisiones sistemáticas y metaanálisis, la prevalencia en año de publicación fue en el año 2020 y los meses con mayor publicación fueron enero, marzo, mayo, junio y diciembre; de igual manera, los países de origen con mayor frecuencia de publicación fueron Brasil y Canadá. Finalmente, las revistas con mayor publicación fueron *American Journal of Infection Control* y *Frontiers in Medicine*.

Se demostró que en muchos artículos se tiene una información clara y resultados concisos de la detección del virus del SARS-COV-2 mediante muestras de saliva, ya que, con diferentes kits y pruebas de PCR se tuvo un alto porcentaje de detección incluso antes de que se presentaran los síntomas como dolor de cabeza, fiebre o dificultad para respirar, por ende, esta prueba es confiable.

Finalmente, se puede establecer que esta muestra ha demostrado gran número de ventajas considerables en el campo médico e investigativo, no solo en la detección del virus, sino en el beneficio que ofrece al portador y al profesional que realiza la prueba, ya que su invasividad es reducida, necesita poco personal de la salud para realizar el muestreo, tiene menor riesgo de exposición ocupacional, reducción de suministros especializados y bajo costo en relación a suministros y profesionales requeridos, siendo así una alternativa eficaz para el diagnóstico del SARS-CoV-2.

6.2 Recomendaciones

Se necesitan más investigaciones para poder estandarizar resultados, debido a que en muchos estudios no se muestra con claridad la eficacia de la prueba.

Por otra parte, es necesario que se evalúen meticulosamente los aspectos que se mencionan anteriormente para poder fortalecer el uso de la muestra de saliva al detectar el SARS-COV-2, ya que así podemos tener una información clara de esta, al ser implementadas para poder aplicarlas a la población.

Y finalmente, se recomienda que se realicen más estudios que contribuyan a que esta prueba obtenga una mayor visibilidad, debido a que en la actualidad son pocos los profesionales del área de la salud quienes conocen su utilidad, versatilidad y capacidad diagnóstica, aun más, considerando los múltiples beneficios que esta aporta en una visión general tanto al paciente y profesional del área de la salud.

Referencias

- 1) Nunes LAS, Mussavira S, Bindhu OS. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. *Biochemia medica* 2015;25(2):177-192.
- 2) Li Y, Ren B, Peng X, Hu T, Li J, Gong T, et al. Saliva is a non-negligible factor in the spread of COVID-19. *Molecular oral microbiology* 2020 Aug;35(4):141-145.
- 3) Lima DP, Diniz DG, Moimaz SAS, Sumida DH, Okamoto AC. Saliva: reflection of the body. *International journal of infectious diseases* 2010;14(3):e184-e188. Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades, desde el 7 de enero de 2020 siendo denominado, Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2). Posteriormente, la enfermedad, fue nombrada COVID-19 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Singhal, 2020). Detección de COVID-19 (SARS-CoV-2) Mediante la Saliva: Una Alternativa Diagnóstica poco Invasiva^o.
- 4) Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English, Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news, information website. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.
- 5) SalivaDirect: Simple and sensitive molecular diagnostic test for SARS-CoV-2 surveillance. *Medical Letter on the CDC & FDA* 2020 Aug 23;:316.
- 6) Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. Who.int. 2020 [cited 10 September 2020]. Available from:
- 7) Enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 10 September 2020]. Available from:
- 8) SalivaDirect: Simple and sensitive molecular diagnostic test for SARS-CoV-2 surveillance. *Medical Letter on the CDC & FDA* 2020 Aug 23;:316
- 9) Gustavo Barriga Angulo, Eva Aurora Hernández Sánchez. Utilidad de las muestras de saliva en el diagnóstico por el laboratorio.
- 10) Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020 [Internet]. Who.int. [citado el 22 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- 11) Feng W, Zong W, Wang F, Ju S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a review. *Molecular cancer* 2020 Dec;19(1):1-100.
- 12) Alagoz O, Sethi AK, Patterson BW, Churpek M, Alhanaee G, Scaria E, et al. The impact of vaccination to control COVID-19 burden in the United States: A simulation modeling approach. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254456.
- 13) Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). *Our World in Data* [Internet]. 2020 [citado el 22 de octubre de 2021]; Disponible en: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
- 14) McGill.ca. [citado el 22 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.mcgill.ca/oss/article/covid-19-health/when-negative-doesnt-really-mean-negative-why-quality-matters-just-much-quantity-when-testing-covid>
- 15) Sullivan PS, Sailey C, Guest JL, Guarner J, Kelley C, Siegler AJ, et al. Detection of SARS-CoV-2 RNA and Antibodies in Diverse Samples: Protocol to Validate the Sufficiency of

- Provider-Observed, Home-Collected Blood, Saliva, and Oropharyngeal Samples. *JMIR public health and surveillance* 2020 Apr 24,;6(2):e19054.
- 16) Byrne RL, Kay GA, Kontogianni K, Aljayyousi G, Brown L, Collins AM, et al. Saliva Alternative to Upper Respiratory Swabs for SARS-CoV-2 Diagnosis. *Emerging infectious diseases* 2020 Nov;26(11):2770-2771.
 - 17) Hung K, Sun Y, Chen B, Lo J, Cheng C, Chen C, et al. New COVID-19 saliva-based test: How good is it compared with the current nasopharyngeal or throat swab test? *Journal of the Chinese Medical Association* 2020 Oct 1,;83(10):891-894.
 - 18) 3. 2 COVID-19 serology at population scale: SARS-CoV-2-specific antibody responses in saliva.
 - 19) 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. *Frontiers in medicine* 2020 Aug 4,;7:465.
 - 20) Jasim H, Carlsson A, Hedenberg-Magnusson B, Ghafouri B, Ernberg M. Saliva as a medium to detect and measure biomarkers related to pain. *Scientific reports* 2018;8(1):3220-9.
 - 21) Escamilla-Guerrero G. 2005 Otras secciones de O, este sitio:. Marcadores serológicos: su impacto e historia. Primera versión: 8 de agosto de 2005 Versión definitiva: 10 de agosto de 2005 Aceptado: 19 de agosto de 2005
 - 22) Melián-Rivas Andrés, Calcumil-Herrera Pablo, Boin-Bakit Camila, Carrasco-Soto Rolando. Detección de COVID -19 (SARS-CoV-2) Mediante la Saliva: Una Alternativa Diagnóstica poco Invasiva. *Int. J. Odontostomat.* [Internet]. 2020 Sep [citado 2020 Sep 28] ; 14(3) : 316-320.
 - 23) Hernández Castañeda AA, Aranzazu Moya GC. CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE LA SALIVA: UNA REVISIÓN. *UstaSalud* 2012 Jul 1,;11(2):102.
 - 24) Fakheran O, Dehghannejad M, Khademi A. Saliva as a diagnostic specimen for detection of SARS-CoV-2 in suspected patients: a scoping review. *Infectious diseases of poverty* 2020 Dec;9(1):1-100.
 - 25) Fernandes LL, Pacheco VB, Borges L, Athwal HK, de Paula Eduardo F, Bezinelli L, et al. Saliva in the Diagnosis of COVID-19: A Review and New Research Directions. *Journal of dental research* 2020 Sep 16,;2203452096007-22034520960070.
 - 26) Lippi G, Mattiuzzi C, Bovo C, Plebani M. Current laboratory diagnostics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Acta bio-medica : Atenei Parmensis* 2020 May 11,;91(2):137-145.
 - 27) 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. *Frontiers in medicine* 2020 Aug 4,;7:465.
 - 28) Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui L, Johnston JC, et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020 Jul 1,;370:m2516.
 - 29) Llynin A, Belkowski S, Plata C. Biomarkers discovery and validation: technologies and integrative approaches. *trends in Biotechnology.* 2004; 8(4): 411-416
 - 30) McCormick-Baw C, Morgan K, Gaffney D, Cazares Y, Jaworski K, Byrd A, et al. Saliva as an Alternate Specimen Source for Detection of SARS-CoV-2 in Symptomatic Patients

- Using Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2. *Journal of clinical microbiology* 2020 May 15,;58(8).
- 31) Vasseur P, Cossu C. Biomarkers and community indices as complementary tools for environmental safety. *Environ. Int.* 2003; 28(8): 711-717.
 - 32) Anderson JE, Hansen LL, Mooren FC, Post M, Hug H, Zuse A, Los M. Methods and biomarkers for the diagnosis and prognosis of cancer and other diseases: Towards personalized medicine. *Drug Resistance.* 2006; 9(4-5): 198-210.
 - 33) Lock EA, Bonventre JV. Biomarkers in translation; past, present and future. *Toxicology* 2008; 245(3): 163-166.
 - 34) Vasseur P, Cossu C. Biomarkers and community indices as complementary tools for environmental safety. *Environ. Int.* 2003; 28(8): 711-717.
 - 35) Anderson JE, Hansen LL, Mooren FC, Post M, Hug H, Zuse A, Los M. Methods and biomarkers for the diagnosis and prognosis of cancer and other diseases: Towards personalized medicine. *Drug Resistance.* 2006; 9(4-5): 198-210.
 - 36) Swenberg JA, Fryar E, Jeong Y, Boysen G, Starr T, Walker VE, Albertini RJ. Biomarkers in Toxicology and Risk Assessment: Informing Critical Dose-Response Relationships. *Chem Res Toxicol.* 2008; 21(1): 253-265.
 - 37) Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations. *The journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics.* 2004; 2(1): 182-188
 - 38) Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations. *The journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics.* 2004; 2(1): 182-188
 - 39) Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations. *The journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics.* 2004; 2(1): 182-188
 - 40) Chen JH, Yip CC, Poon RW, Chan K, Cheng VC, Hung IF, et al. Evaluating the use of posterior oropharyngeal saliva in a point-of-care assay for the detection of SARS-CoV-2. *Emerging microbes & infections* 2020 Jan 1,;9(1):1356-1359
 - 41) Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English, Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news, information website. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.
 - 42) Takeuchi Y, Furuchi M, Kamimoto A, Honda K, Matsumura H, Kobayashi R. Saliva-based PCR tests for SARS-CoV-2 detection. *Journal of oral science* 2020;62(3):350-351.
 - 43) Torretta S, Zuccotti G, Cristofaro V, Etori J, Solimeno L, Battilocchi L, et al. Nonserologic test for COVID-19: How to manage? *Head & neck* 2020 Jul;42(7):1552-1554.
 - 44) Aromataris E, Fernandez R, Godfrey C, Holly C, Kahlil H, Tungpunkom P. Methodology for JBI umbrella reviews. In Joanna Briggs Institute reviewer's manual 2014. The Joanna Briggs Institute, Adelaide. [http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/ReviewersManual-Methodology-JBI_Umbrella %20Reviews-2014.pdf](http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/ReviewersManual-Methodology-JBI_Umbrella%20Reviews-2014.pdf).
 - 45) Khangura S, Konnyu K, Cushman R, Grimshaw J, Moher M. Evidence summaries: the evolution of a rapid review approach. *Syst Rev* 2012; 1: 10–8.

- 46) Smith V, Devane D, Begley C, Clarke M. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. *BMC Med Res Methodol* 2011; 11: 15–20.
- 47) Hartling L, Chisholm A, Thomson D, Dryden DM. A descriptive analysis of overviews of reviews published between 2000 and 2011. *PLoS One* 2012; 7: e49667.
- 48) Czumbel LM, Kiss S, Farkas N, Mandel I, Hegyi A, Nagy Á, et al. Saliva as a candidate for COVID-19 diagnostic testing: A meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:465.
- 49) Fernandes LL, Pacheco VB, Borges L, Athwal HK, de Paula Eduardo F, Bezinelli L, et al. Saliva in the diagnosis of COVID-19: A review and new research directions. *J Dent Res*. 2020;99(13):1435–43.
- 50) Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiller I, Yao M, Dendukuri N, McDonald EG, et al. Comparison of saliva and nasopharyngeal swab nucleic acid amplification testing for detection of SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2021;181(3):353–60.
- 51) 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: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2021;174(4):501–10.
- 52) Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control*. 2021;49(1):21–9.
- 53) Cañete MG, Valenzuela IM, Garcés PC, Massó IC, González MJ, Providell SG. Saliva sample for the massive screening of SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2021;131(5):540–8.
- 54) Elkady DM, Abdella WS, Abdella M, Kopeya AE, Hamdallah A. Accuracy of SARS-CoV-2 detection in saliva for COVID-19 diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Emergency Medicine* [Internet]. 2021; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18502/fem.v5i4.6697>
- 55) 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(9):1165–76.
- 56) Medeiros da Silva RC, Nogueira Marinho LC, de Araújo Silva DN, Costa de Lima K, Pirih FQ, Luz de Aquino Martins AR. Saliva as a possible tool for the SARS-CoV-2 detection: A review. *Travel Med Infect Dis*. 2020;38(101920):101920.
- 57) Nasiri K, Dimitrova A. Comparing saliva and nasopharyngeal swab specimens in the detection of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Dent Sci*. 2021;16(3):799–805.
- 58) 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;91(3):e2020025.
- 59) Tsang NNY, So HC, Ng KY, Cowling BJ, Leung GM, Ip DKM. Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(9):1233–45.
- 60) Sld.cu. [citado el 22 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://www.revestomatologia.sld.cu/index.php/est/article/view/3590/1891>

- 61) Org.pe. [citado el 22 de octubre de 2021]. Disponible en:
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1019-43552021000200152

Apéndices

Apéndice A. Plan de análisis estadístico

Variable dependiente	Naturaleza	Prueba
Artículo	Cualitativa.	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%).
Título	Cualitativa.	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%).
Revisión sistemática	Cualitativa.	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%).
Año	Cualitativa.	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%).
Mes	Cualitativa.	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%).
Autor	Cualitativa.	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%).
Idioma	Cualitativa.	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%).
Métodos	Cualitativa.	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%).
Base de recuperación	Cualitativa.	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%).
Nombre de revista	Cualitativa.	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%).
Objetivos	Cualitativa.	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%).
Métodos reportados en el artículo	Cualitativa.	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%).
Tipo de estudio	Cualitativa.	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%).
Tamaño de población	Cuantitativa.	Shapiro-Wilk $p \geq 0,05$ Media \pm desviación estándar Shapiro-Wilk $p < 0,05$ Mediana y rango intercuartílico.

Sensibilidad	Cuantitativa	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%).
Especificidad	Cuantitativa	Frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%).
Confianza AMSTAR	Cuantitativa	Porcentaje (%).