

Lima, abril de 2020

SERIE REVISIONES RÁPIDAS N° 06-2020

Precisión diagnóstica de pruebas de detección de antígenos para SARS-CoV-2



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

REVISIÓN RÁPIDA

Precisión diagnóstica de pruebas de detección de antígenos para SARS-CoV-2

Ciudad de Lima / Perú / abril de 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

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias
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.

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 de detección de antígenos 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, Abril de 2020. Serie Revisiones Rápidas N° 06-2020.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|----|
| MENSAJES CLAVE | 7 |
| I. INTRODUCCIÓN | 10 |
| II. OBJETIVO | 11 |
| III. MÉTODO | 11 |
| IV. RESULTADOS | 12 |
| V. CONCLUSIONES | 14 |
| VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES | 15 |
| VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS | 15 |
| VIII. FINANCIAMIENTO | 15 |
| IX. REFERENCIAS | 16 |
| ANEXO 1. Estrategia de búsqueda | 18 |
| ANEXO 2. Flujograma de selección de estudios | 21 |
| ANEXO 3. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo | 22 |
| ANEXO 4. Evaluación de la calidad según QUADAS 2 | 23 |
| ANEXO 5. Tabla de Resumen de Hallazgos | 25 |

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 209 países y ha sido declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud. En nuestro país, se han reportado un total de 28 699 casos y 782 fallecidos.
- La prueba estándar disponible para detectar SARS-CoV-2 es la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Alternativamente, se requieren pruebas rápidas que disminuyan el tiempo de espera entre la toma de muestras y la entrega de resultados, con la finalidad de descartar casos sospechosos, mejorar el pronóstico clínico y contener el contagio de la infección. Las pruebas basadas en la detección de antígenos permiten detectar microorganismos o fragmentos de los mismos en muestras clínicas, y pueden contribuir a mejorar la oportunidad del diagnóstico, en comparación con las pruebas de RT-PCR.
- La presente revisión de evidencias tuvo como objetivo describir la evidencia científica disponible sobre la precisión diagnóstica de las pruebas rápidas de detección de antígenos para SARS-CoV-2.
- Los resultados de un estudio desarrollado en muestras clínicas de 239 pacientes sospechosos de COVID-19 procedentes de siete hospitales en China mostraron una sensibilidad de 68%, y especificidad de 100% de una prueba de detección de la proteína de la nucleocápside (antígeno N) del SARS-CoV-2, en comparación con RT-PCR como estándar de referencia.
- Con una prevalencia de 87% (prevalencia de COVID-19 del estudio) y según la precisión diagnóstica reportada, la probabilidad de tener COVID-19 frente a un resultado negativo con la prueba de detección de antígenos es del 68%. Esta probabilidad se ve afectada por la prevalencia de la enfermedad, siendo menor cuando la prevalencia disminuye.
- La calidad de la evidencia para la precisión diagnóstica de las pruebas de detección de antígenos contra SARS-CoV-2 es muy baja, pues procede de un único estudio con alto riesgo de sesgo, imprecisión en sus 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 209 países y fue declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud. En nuestro país, se ha reportado 28 699 casos y un total de 782 fallecidos. La técnica molecular estándar para detectar SARS-CoV-2 es la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Sin embargo, se requieren pruebas rápidas que disminuyan el tiempo de espera entre la toma de muestras y la entrega de resultados, con la finalidad de descartar casos sospechosos, mejorar el pronóstico clínico y contener el contagio de la infección. Las pruebas basadas en la detección de antígenos permiten detectar microorganismos o fragmentos de los mismos en muestras clínicas, y pueden contribuir a mejorar la oportunidad del diagnóstico, en comparación con las pruebas de RT-PCR.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la precisión diagnóstica de las pruebas rápidas de detección de antígenos 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 22 de abril de 2020, complementada con una búsqueda en Google Scholar. La calidad metodológica se evaluó usando el instrumento QUADAS 2.

RESULTADOS

Los resultados de un estudio desarrollado en muestras clínicas de 239 pacientes sospechosos de COVID-19 procedentes de siete hospitales en China mostraron una sensibilidad de 68%, y especificidad de 100% de una prueba de detección de la proteína de la nucleocápside (antígeno N) del SARS-CoV-2, en comparación con RT-PCR como estándar de referencia. 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.

CONCLUSIONES

- Comparado con la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), la prueba de detección de antígenos mostró una sensibilidad de 68% y especificidad de 100% para el diagnóstico para SARS-CoV-2.
- Con una prevalencia de 87% (prevalencia de COVID-19 del estudio) y según la precisión diagnóstica reportada, la probabilidad de tener COVID-19 frente a un resultado negativo con la prueba de detección de antígenos es del 68%. Esta probabilidad se ve afectada por la prevalencia de la enfermedad, siendo menor cuando la prevalencia disminuye.
- La calidad de la evidencia para la precisión diagnóstica de las pruebas de detección de antígenos contra SARS-CoV-2 es muy baja, pues procede de un único estudio con alto riesgo de sesgo, imprecisión en sus resultados y aplicabilidad incierta.

PALABRAS CLAVES: COVID-19, Antígenos, Pruebas Serológicas, 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 se ha extendido a más de 209 países y territorios, con más de 1,3 millones de casos y más de 73 000 muertes reportadas, siendo declarado como una pandemia por la Organización Mundial de la Salud (4). En nuestro país, se han reportado hasta el 27 de abril de 2020, 28 699 casos de COVID-19 (12 256 casos en la región de Lima) y un total de 782 fallecidos (5).

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 (6–8).

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 (9). 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 (10).

En forma complementaria a la prueba de RT-PCR, se han empleado pruebas serológicas rápidas basadas en la detección de anticuerpos específicos como la IgG e IgM. Sin embargo, una limitación de estas pruebas es el periodo de latencia para que el organismo produzca anticuerpos detectables, además de no permitir la diferenciación entre procesos infecciones actuales o pasados (11).

Adicionalmente, existen técnicas basadas en la detección de antígenos que permiten detectar microorganismos o fragmentos de los mismos en muestras clínicas, pudiendo contribuir a acelerar el diagnóstico de enfermedades infecciosas y mejorar la oportunidad en la entrega de un diagnóstico en comparación con las técnicas convencionales (12). 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 rápidas de detección de antígenos para SARS-CoV-2.

III. MÉTODO

3.1 PREGUNTA PICO DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es precisión diagnóstica de las pruebas rápidas de detección de antígenos para SARS-CoV-2?

| | |
|-----------------------------|--|
| Población | Pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2 |
| Prueba índice | Pruebas rápidas para diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 basadas en detección de antígenos |
| 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 22 de abril 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 (**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) (13). La certeza global de la evidencia fue calificada según la metodología GRADE (14). La elaboración de la Tabla de Resumen de hallazgos fue realizada con el software GRADEpro (15).

IV. RESULTADOS

Se identificaron 133 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 04 referencias para lectura a texto completo. Finalmente, se seleccionó un estudio que respondió a la pregunta PICO de interés (16) (**Anexos 2 y 3**).

La revisión de referencias de un estudio excluido en la fase de texto completo (17) identificó una fuente potencialmente relevante, correspondiente a 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. Se identificó nueve pruebas basadas en la detección de antígenos para SARS-CoV-2; sin embargo, la única prueba con resultados publicados sobre su precisión diagnóstica (Bioeasy 2019-nCoV Ag Fluorescence Rapid Test Kit) fue informada en el estudio de Diao *et al.* (16) ya incluido en la presente revisión rápida.

Asimismo, un estudio excluido en la fase de texto completo (18) correspondió a una revisión de pruebas comerciales para el diagnóstico de COVID-19 en Brasil, cuya fuente de información correspondió al registro en la entidad reguladora ANVISA. En esta revisión se cita el valor de precisión diagnóstica de dos pruebas de antígenos. Sin embargo, no se pudo identificar los estudios que detallaran la metodología empleada, por lo cual dicha información no fue incorporada en la presente revisión rápida.

Características de los estudios incluidos

Diao *et al.* (2020) (16): estudio desarrollado en muestras clínicas de 239 pacientes sospechosos de COVID-19 procedentes de siete hospitales en China. Las muestras fueron obtenidas por hisopado nasofaríngeo y analizadas paralelamente mediante RT-PCR y detección de la proteína de la nucleocápside (antígeno N) del SARS-CoV-2.

Principales hallazgos

De un total de 239 muestras analizadas, 208 (87%) fueron positivas para COVID-19 según RT-PCR, utilizando un valor de ciclo umbral (valor CT) ≤ 40 . Entre las 208 muestras positivas por RT-PCR, 141 fueron positivas para la prueba de detección de antígenos (sensibilidad: 68%), mientras que entre las 31 muestras negativas por RT-PCR, 31 fueron negativas para la prueba de detección de antígenos (especificidad: 100%). En un subanálisis de 56 muestras con un valor CT ≤ 30 (título de virus más alto), la sensibilidad de la prueba de detección de antígenos fue 98%, mientras que la especificidad fue 100%.

Tabla 2. Precisión diagnóstica de la prueba de detección de antígenos en comparación con RT-PCR

| Casos positivos | Casos negativos | Prevalencia | Se (IC 95%) | Es (IC 95%) | VPP | VPN (IC 95%) |
|-----------------|-----------------|-------------|----------------|------------------|------|----------------|
| 208 | 31 | 87% | 68% (61-74) | 100% (89-100) | 100% | 32% (28-36) |

Abreviaturas empleadas: Es: especificidad; Se: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo. Los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) fueron calculados.

Fuente: Diao B, Wen K, Chen J, Liu Y, Yuan Z, Han C, et al. Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein. medRxiv. 2020;2020.03.07.20032524.

Evaluación de la calidad

La evaluación de del riesgo de sesgo del estudio de Diao *et al.* (16) utilizando el instrumento QUADAS 2 mostró una probabilidad alta de sesgo en las dimensiones de selección de los individuos y prueba de referencia. En cuanto a la aplicabilidad de los resultados del estudio, existe una probabilidad incierta de que los pacientes incluidos y el ámbito del estudio se ajusten a la pregunta de revisión (**Anexo 4**).

Tabla 3. Evaluación de calidad según QUADAS 2

| Estudio | 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 |
| Diao <i>et al.</i> (16) | + | - | + | - | ¿? | - | - |

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

Debido al riesgo de sesgo serio, evidencia indirecta e imprecisión (para los verdaderos positivos y falsos negativos), 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 5**.

V. CONCLUSIONES

- Comparado con la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), la prueba de detección de antígenos mostró una sensibilidad de 68% y especificidad de 100% para el diagnóstico para SARS-CoV-2.
- Con una prevalencia de 87% (prevalencia de COVID-19 del estudio) y según la precisión diagnóstica reportada, la probabilidad de tener COVID-19 frente a un resultado negativo con la prueba de detección de antígenos es del 68%. Esta probabilidad se ve afectada por la prevalencia de la enfermedad, siendo menor cuando la prevalencia disminuye.
- La calidad de la evidencia para la precisión diagnóstica de las pruebas de detección de antígenos contra SARS-CoV-2 es muy baja, pues procede de un único estudio con alto riesgo de sesgo, imprecisión en sus 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. 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
6. Day M. Covid-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village. BMJ. 2020;368:m1165.
7. Day M. Covid-19: four fifths of cases are asymptomatic, China figures indicate. BMJ. 2020;369:m1375.
8. 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.
9. 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).
10. 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).
11. Estrada J. Diagnóstico por detección de antígenos. Acta Med Colomb. 1990;15(2).
12. Alonso C, Bartolomé R, Dominguez J, Matas L, Rabella N. Procedimientos en microbiología clínica: Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid: SEIM; 2005. 62 p.
13. 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.
14. 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.
15. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Internet]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.); 2015. Disponible en: gradepro.org

16. Diao B, Wen K, Chen J, Liu Y, Yuan Z, Han C, et al. Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein. medRxiv. el 13 de marzo de 2020;2020.03.07.20032524.
17. Gonzalez JM, Shelton JW, Diaz-Vallejo M, Rodriguez-Castellanos VE, Zuluaga JDH, Chamorro DF, et al. Immunological assays for SARS-CoV-2: an analysis of available commercial tests to measure antigen and antibodies. medRxiv. el 14 de abril de 2020;2020.04.10.20061150.
18. Castro R, Luz PM, Wakimoto MD, Veloso VG, Grinsztejn B, Perazzo H. COVID-19: a meta-analysis of diagnostic test accuracy of commercial assays registered in Brazil. Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis. 2020;
19. Seo G, Lee G, Kim MJ, Baek S-H, Choi M, Ku KB, et al. Rapid Detection of COVID-19 Causative Virus (SARS-CoV-2) in Human Nasopharyngeal Swab Specimens Using Field-Effect Transistor-Based Biosensor. ACS Nano. el 28 de abril de 2020;14(4):5135–42.

ANEXO 1. Estrategia de búsqueda

Medline (Pubmed)

| N° | Consulta | Ítems |
|-----|---|---------|
| #1 | severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [Supplementary Concept] | 1092 |
| #2 | COVID-19 [Supplementary Concept] | 1258 |
| #3 | Severe Acute Respiratory Syndrome [mh] | 4537 |
| #4 | Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus [mh] | 1010 |
| #5 | SARS Virus [mh] | 2964 |
| #6 | Coronavirus [mh] | 12344 |
| #7 | "2019 novel coronavirus" [tiab] | 436 |
| #8 | coronavirus [tiab] | 13041 |
| #9 | "corona virus" [tiab] | 357 |
| #10 | "sars-coronavirus" [tiab] | 1337 |
| #11 | hcov [tiab] | 601 |
| #12 | wuhan [tiab] AND (virus* [tiab] OR viral [tiab]) | 523 |
| #13 | coronav* [tiab] | 14090 |
| #14 | covid* [tiab] AND (virus* [tiab] OR viral [tiab]) | 1068 |
| #15 | COVID-19 [tiab] | 5221 |
| #16 | 2019-nCoV [tiab] | 529 |
| #17 | ncov* [tiab] | 555 |
| #18 | SARS-CoV-2 [tiab] | 1673 |
| #19 | MERS-COV [tiab] | 1649 |
| #20 | "MERS Cov" [tiab] | 1649 |
| #21 | SARS-CoV [tiab] | 4019 |
| #22 | "SARS Cov" [tiab] | 4019 |
| #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 | 24701 |
| #24 | Antigens [mh] | 1044335 |
| #25 | antigen* [tiab] AND (test [tiab] OR determination [tiab] OR detection [tiab] OR evaluation [tiab] OR development [tiab] OR diagnos* [tiab]) | 217395 |
| #26 | protein* [tiab] AND (spike [tiab] OR membrane [tiab] OR envelope [tiab] OR nucleocapsid [tiab]) | 286453 |
| #27 | #24 OR #25 OR #26 | 1396372 |
| #28 | "Sensitivity and Specificity" [mh] | 578252 |
| #29 | Sensitivity [tiab] | 788129 |
| #30 | Specificity [tiab] | 457612 |
| #31 | (diagnostic [tiab] OR predictive [tiab]) AND value [tiab] | 184154 |
| #32 | accuracy [tiab] | 392873 |

| | | |
|-----|---|---------|
| #33 | performance [tiab] | 930647 |
| #34 | #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 | 2522846 |
| #35 | #23 AND #27 AND #34 | 469 |
| #36 | #35 AND (English [lang] OR Spanish [lang]) | 440 |
| #37 | #36 AND ("2019/12/01"[PDAT] : "2020/04/22"[PDAT]) | 14 |

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

| N° | Consulta | Ítems |
|-----|--|-------|
| #1 | MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees | 47 |
| #2 | MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees | 11 |
| #3 | (2019 novel coronavirus):ti,ab,kw | 19 |
| #4 | (coronavirus):ti,ab,kw | 128 |
| #5 | ("corona virus"):ti,ab,kw | 9 |
| #6 | ("sars-coronavirus"):ti,ab,kw | 0 |
| #7 | (hcov):ti,ab,kw | 3 |
| #8 | (wuhan and (virus* or viral)):ti,ab,kw | 30 |
| #9 | (covid* and (virus* or viral)):ti,ab,kw | 17 |
| #10 | (COVID\$19):ti,ab,kw | 47 |
| #11 | (2019 nCoV):ti,ab,kw | 26 |
| #12 | (ncov*):ti,ab,kw | 28 |
| #13 | (SARS\$CoV\$2):ti,ab,kw | 0 |
| #14 | (MERS-COV):ti,ab,kw | 0 |
| #15 | ("MERS Cov"):ti,ab,kw | 0 |
| #16 | (SARS-CoV):ti,ab,kw | 0 |
| #17 | (SARS Cov):ti,ab,kw | 4 |
| #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 | 187 |
| #19 | MeSH descriptor: [Antigens] explode all trees | 14011 |
| #20 | (antigen* AND (test OR determination OR detection OR evaluation OR development OR diagnos*)):ti,ab,kw | 10944 |
| #21 | (protein* AND (spike OR membrane OR envelope OR nucleocapsid)):ti,ab,kw | 3574 |
| #22 | #19 OR #20 OR #21 | 24177 |
| #23 | MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees | 15119 |
| #24 | (Sensitivity):ti,ab,kw | 53778 |
| #25 | (Specificity):ti,ab,kw | 18662 |
| #26 | ((diagnostic OR predictive) AND value):ti,ab,kw | 19520 |
| #27 | (accuracy):ti,ab,kw | 19814 |
| #28 | (performance):ti,ab,kw | 90285 |

| | | |
|-----|--|--------|
| #29 | #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 | 164833 |
| #30 | #18 AND #22 AND #29 | 1 |
| #31 | #30 with Publication Year from 2018 to 2019, in Trials | 0 |

Medrxiv

| N° | Consulta | Ítems |
|----|--|-------|
| 1 | "(SARS-CoV-2 OR Covid-19) AND (antigen AND test)" (match all words) and posted between "01 Dec, 2019 and 23 Apr, 2020" | 89 |

Chinese Clinical Trial Registry (CCTR)

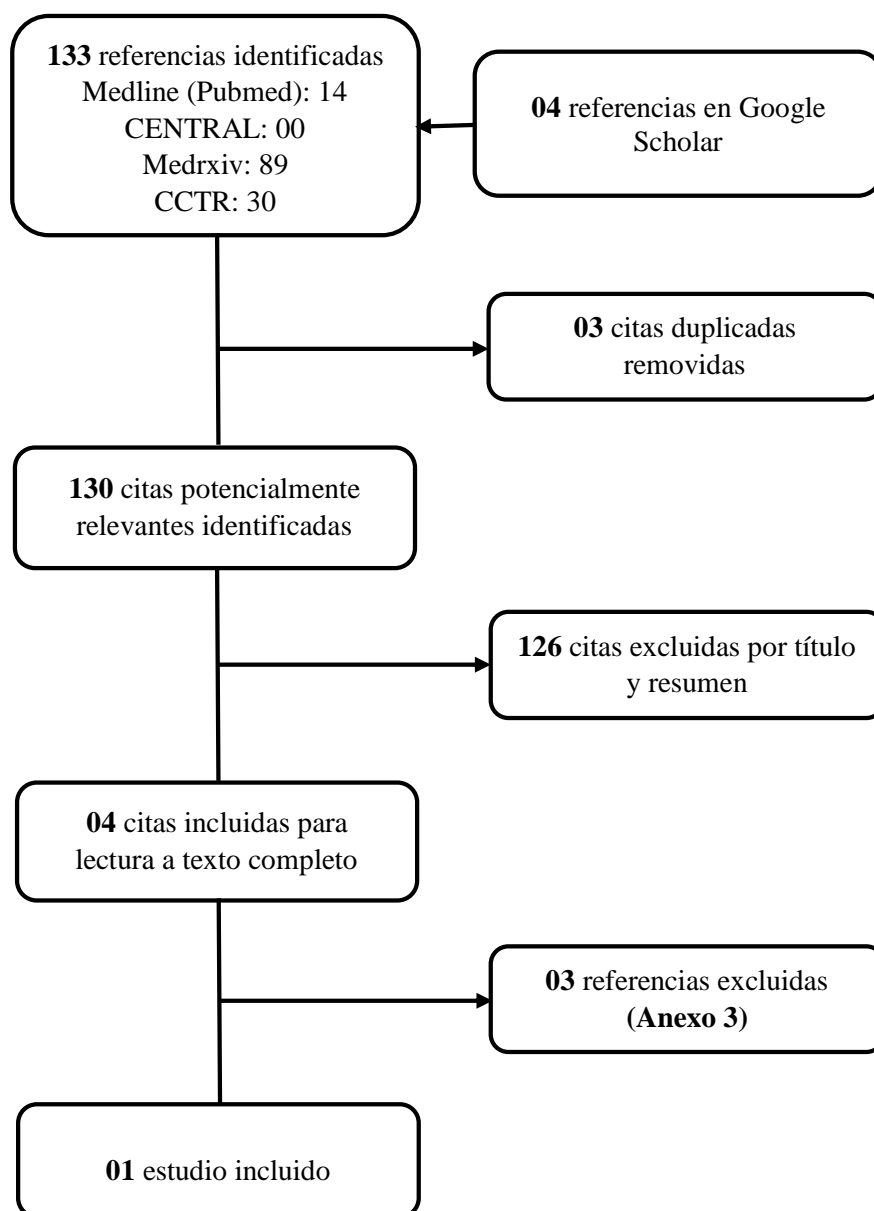
| N° | Consulta | Ítems |
|----|--|-------|
| 1 | Public tittle: covid-19 Scientific title: covid-19 Study type: Diagnostic test | 30 |

Búsqueda de literatura gris

Google Scholar

| Consulta | Ítems |
|---|-------|
| (covid-19 OR coronavirus OR SARS-CoV-2) and (sensitivity OR specificity OR predictive value OR accuracy) and antigen* Intervalo específico: 2019-2020 Primeros 100 resultados | 04 |

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 | Gonzales <i>et al.</i> (17) | Revisión narrativa. No reporta desenlaces de interés. Una de las referencias empleadas en la revisión fue explorada para identificar potenciales estudios adicionales. |
| 2 | Castro <i>et al.</i> (18) | Revisión narrativa. Se reportaron valores de sensibilidad y especificidad de dos pruebas basadas en la detección de antígenos. Sin embargo, esta información al no estar respaldada por estudios no fue considerada. |
| 3 | Seo <i>et al.</i> (19) | Estudio describe el desarrollo de una nueva tecnología para la detección de SARS-CoV-2. No cumple criterios de inclusión para el estudio |

ANEXO 4. Evaluación de la calidad según QUADAS 2

| DOMINIO 1: Selección de pacientes | |
|---|--|
| A. Riesgo de sesgo: ¿podría haber sesgo en la selección de pacientes? | <input type="checkbox"/> Bajo <input checked="" type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Dudoso |
| Preguntas orientativas | |
| <ul style="list-style-type: none"> ¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria? <i>Si bien se incluyeron pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2, no hay información respecto a cómo fueron captados estos 239 pacientes.</i> | <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Dudoso |
| <ul style="list-style-type: none"> ¿Se evitó un diseño de casos y controles? | <input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dudoso |
| <ul style="list-style-type: none"> ¿Se evitó en el estudio exclusiones inapropiadas? <i>Si bien el estudio incluyó pacientes con sospecha de la infección, se excluyeron muestras por criterios no especificados Ej.: “muestras no claras”, muestras con información faltante de los registros de ensayos clínicos y aquellas que no cumplían con los requisitos del programa. No hay información sobre el número de muestras fueron excluidas por dichos motivos</i> | <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Dudoso |
| B. Aplicabilidad: ¿hay dudas de que los pacientes incluidos y el ámbito del estudio no se ajusten a la pregunta de la revisión? | <input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Alto <input checked="" type="checkbox"/> Dudoso |
| <p><i>No hay información respecto al espectro de enfermedad de los pacientes. Únicamente se indica que tenían sospecha de infección por SARS-CoV-2, lo cual puede abarcar desde infección asintomática a cuadros severos. Tampoco hay información sobre el tiempo de enfermedad, en el momento en que fue tomada la muestra. Únicamente señala que la prueba fue capaz de detectar a un paciente con fiebre de 3 días. Asimismo, no fue evaluada la carga viral de los pacientes, ni se reporta la edad ni si hubieron o no comorbilidades asociadas.</i></p> | |

| DOMINIO 2: PRUEBA/S ÍNDICE | |
|--|--|
| A. Riesgo de sesgo: ¿se puede haber producido algún sesgo al realizar e interpretar la prueba a estudio? | <input checked="" type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Dudoso |
| Preguntas orientativas | |
| <ul style="list-style-type: none"> ¿Se realizó la interpretación de los resultados de la prueba índice sin conocer los resultados de la prueba de referencia? <i>Las pruebas se efectuaron en paralelo, y sólo fue cegado al estadístico que analizó los resultados. Dado que la lectura era efectuada por un analizador de inmunofluorescencia, no se considera que ésta falta de cegamiento afecte la interpretación de la prueba</i> | <input type="checkbox"/> Si <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dudoso |
| <ul style="list-style-type: none"> Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente? <i>Se detalla cómo se obtuvo el punto de corte para la detección en el equipo analizador de inmunofluorescencia.</i> | <input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dudoso |
| B. Aplicabilidad: ¿existen dudas acerca de que la prueba índice, su realización o interpretación difieren de la pregunta de la revisión? | <input checked="" type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Dudoso |

| DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA | |
|---|--|
| A. Riesgo de sesgo: ¿se puede haber producido algún sesgo en la prueba de referencia, su realización o interpretación? | <input type="checkbox"/> Bajo <input checked="" type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Dudoso |
| Preguntas orientativas | |
| <ul style="list-style-type: none"> • ¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición a estudio? <i>La prueba de referencia fue la detección de ácido nucleico en hisopado nasofaríngeo (03 pruebas) analizadas mediante RT-PCR. Sin embargo, el RT-PCR no es un buen Gold estándar para COVID-19, no es 100% sensible.</i> | <input type="checkbox"/> Si <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dudoso |
| <ul style="list-style-type: none"> • ¿Se realizó la interpretación de los resultados de la prueba de referencia sin conocer los resultados de la prueba índice? <i>Las pruebas se efectuaron en paralelo, y sólo fue cegado al estadístico que analizó los resultados. Sin embargo, dada la automatización de la prueba no se considera que ésta falta de cegamiento afecte la interpretación</i> | <input type="checkbox"/> Si <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dudoso |
| B. Aplicabilidad: ¿Hay dudas de que la condición de estudio definida por la prueba de referencia no se ajustara a la pregunta de revisión? | <input checked="" type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Dudoso |

| DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA | |
|---|--|
| A. Riesgo de sesgo: ¿puede que el flujo de pacientes haya introducido un sesgo? | <input checked="" type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Dudoso |
| Preguntas orientativas | |
| <ul style="list-style-type: none"> • ¿El intervalo de tiempo entre la prueba índice y la prueba de referencia fue el adecuado? | <input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dudoso |
| <ul style="list-style-type: none"> • ¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia? | <input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dudoso |
| <ul style="list-style-type: none"> • ¿Los pacientes recibieron la misma prueba de referencia? | <input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dudoso |
| <ul style="list-style-type: none"> • ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis? | <input checked="" type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dudoso |

ANEXO 5. Tabla de Resumen de Hallazgos

Paciente o población: población general

Prueba de referencia: RT-PCR |

Sensibilidad de un estudio único: 0.68 (95% CI: 0.61 a 0.74)

Especificidad de un estudio único: 1.00 (95% CI: 0.89 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 12% Visto típicamente en | Prevalencia 30% Visto típicamente en | Prevalencia 87% Visto típicamente en | | |
| Verdaderos positivos | 81 (73 a 89) | 203 (183 a 222) | 590 (531 a 644) | 239 (1) | ⊕○○○ MUY BAJA a,b,c,d |
| Falsos negativos | 39 (31 a 47) | 97 (78 a 117) | 280 (226 a 339) | | |
| Verdaderos negativos | 880 (781 a 880) | 700 (621 a 700) | 130 (115 a 130) | 239 (1) | ⊕⊕○○ BAJA a,b,c |
| Falsos positivos | 0 (0 a 99) | 0 (0 a 79) | 0 (0 a 15) | | |

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- La prueba de referencia fue la detección de ácido nucleico en hisopado nasofaríngeo (03 pruebas) analizadas mediante RT-PCR. Sin embargo, el RT-PCR no es un buen gold estándar para COVID-19, no es 100% sensible.
- No hay información respecto a cómo fueron captados los 239 participantes. Se excluyeron muestras por diversos criterios no especificados en la publicación (no cumplimiento de requisitos del programa, información faltante, “muestras no claras”). No hay información del total de excluidas según motivo.
- No hay información respecto al espectro de enfermedad de los pacientes. Únicamente se indica que tenían sospecha de infección por SARS-CoV-2, lo cual puede abarcar desde infección asintomática a cuadros severos. Tampoco hay información sobre el tiempo de enfermedad, en el momento en que fue tomada la muestra.
- El límite inferior de la sensibilidad del test es 61%. Es decir que el test no detectaría a más de una tercera parte de los infectados