



## Pruebas moleculares y de antígeno rápidas en el lugar de atención para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 (Revisión)

Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, Emperador D, Takwoingi Y, Cunningham J, Beese S, Dretzke J, Ferrante di Ruffano L, Harris IM, Price MJ, Taylor-Phillips S, Hooft L, Leeflang MMG, Spijker R, Van den Bruel A, Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group

Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, Emperador D, Takwoingi Y, Cunningham J, Beese S, Dretzke J, Ferrante di Ruffano L, Harris IM, Price MJ, Taylor-Phillips S, Hooft L, Leeflang MMG, Spijker R, Van den Bruel A.  
Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection  
(Pruebas moleculares y de antígeno rápidas en el lugar de atención para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2).  
*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 8. Art. No.: CD013705.  
DOI: [10.1002/14651858.CD013705](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013705).

[www.cochranelibrary.com/es](http://www.cochranelibrary.com/es)

[Revisión de la exactitud de pruebas diagnósticas]

# Pruebas moleculares y de antígeno rápidas en el lugar de atención para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2

Jacqueline Dinges<sup>1,2</sup>, Jonathan J Deeks<sup>1,2</sup>, Ada Adriano<sup>1</sup>, Sarah Berhane<sup>2</sup>, Clare Davenport<sup>1,2</sup>, Sabine Dittrich<sup>3</sup>, Devy Emperador<sup>3</sup>, Yemisi Takwoingi<sup>1,2</sup>, Jane Cunningham<sup>4</sup>, Sophie Beese<sup>1</sup>, Janine Dretzke<sup>1</sup>, Lavinia Ferrante di Ruffano<sup>1</sup>, Isobel M Harris<sup>1</sup>, Malcolm J Price<sup>1</sup>, Sian Taylor-Phillips<sup>5</sup>, Lotty Hooft<sup>6</sup>, Mariska MG Leeflang<sup>7,8</sup>, René Spijker<sup>6,9</sup>, Ann Van den Bruel<sup>10</sup>, Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Test Evaluation Research Group, Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Birmingham, UK. <sup>2</sup>NIHR Birmingham Biomedical Research Centre, University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust and University of Birmingham, Birmingham, UK.

<sup>3</sup>FIND, Geneva, Switzerland. <sup>4</sup>Global Malaria Programme, World Health Organization, Geneva, Switzerland. <sup>5</sup>Division of Health Sciences, Warwick Medical School, University of Warwick, Coventry, UK. <sup>6</sup>Cochrane Netherlands, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Netherlands. <sup>7</sup>Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Amsterdam University Medical Centers, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands. <sup>8</sup>Biomarker and Test Evaluation Programme (BiTE), Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands. <sup>9</sup>Medical Library, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam Public Health, Amsterdam, Netherlands. <sup>10</sup>Department of Public Health and Primary Care, KU Leuven, Leuven, Belgium

**Dirección de contacto:** Jonathan J Deeks, [j.deeks@bham.ac.uk](mailto:j.deeks@bham.ac.uk).

**Grupo Editorial:** Grupo Cochrane de Enfermedades Infecciosas.

**Estado y fecha de publicación:** Nueva, publicada en el número 8, 2020.

**Referencia:** Dinges J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, Emperador D, Takwoingi Y, Cunningham J, Beese S, Dretzke J, Ferrante di Ruffano L, Harris IM, Price MJ, Taylor-Phillips S, Hooft L, Leeflang MMG, Spijker R, Van den Bruel A. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection (Pruebas moleculares y de antígeno rápidas en el lugar de atención para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 8. Art. No.: CD013705. DOI: [10.1002/14651858.CD013705](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013705).

Copyright © 2020 The Authors. Cochrane Database of Systematic Reviews published by John Wiley & Sons, Ltd. on behalf of The Cochrane Collaboration. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-Non-Commercial Licence](#), which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

## RESUMEN

### Antecedentes

El síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y la pandemia de covid-19 resultante presentan importantes retos de diagnóstico. Hay varias estrategias de diagnóstico disponibles para identificar o descartar la infección actual, identificar a las personas que necesitan mayor atención o para detectar infecciones previas y la respuesta inmunitaria. Las pruebas de antígeno y las pruebas moleculares en el lugar de atención para detectar la actual infección por el SARS-CoV-2 tienen el potencial de permitir una detección y aislamiento más tempranos de los casos confirmados en comparación con los métodos de diagnóstico de laboratorio, con el fin de reducir la transmisión en el domicilio y la comunidad.

### Objetivos

Evaluar la exactitud diagnóstica de las pruebas de antígeno y moleculares en el punto de atención para determinar si una persona que se presenta en la comunidad o en la atención primaria o secundaria tiene actualmente una infección por el SARS-CoV-2.

### Métodos de búsqueda

El 25 de mayo de 2020, se realizaron búsquedas electrónicas en el registro de estudios Cochrane covid-19 (Cochrane COVID-19 Study Register) y en la COVID-19 Living Evidence Database de la Universidad de Berna, que se actualizan diariamente con artículos publicados

de PubMed y Embase y con prepublicaciones de medRxiv y bioRxiv. Además, se revisaron los repositorios de publicaciones sobre covid-19. No se aplicaron restricciones de idioma.

### Criterios de selección

Se incluyeron estudios de personas con sospecha de infección actual por SARS-CoV-2, personas de las que se sabe que tienen o no tienen la infección, o estudios en los que se utilizaron pruebas para detectar la infección. Se incluyeron estudios de exactitud de pruebas diagnósticas de cualquier diseño que evaluaran pruebas de antígenos o moleculares adecuadas para el lugar de atención (equipo mínimo, preparación de la muestra y requisitos de bioseguridad, con resultados disponibles en un plazo de dos horas a partir de la recogida de la muestra). Se incluyeron todos los patrones de referencia para definir la presencia o ausencia del SARS-CoV-2 (incluidas las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa [RT-PCR] y los criterios de diagnóstico clínico establecidos).

### Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisión identificaron los estudios de forma independiente y resolvieron cualquier desacuerdo mediante discusión con un tercer autor de la revisión. Un autor de la revisión extrae de forma independiente las características del estudio, que comprobó un segundo autor de la revisión. Dos autores de la revisión, de forma independiente, extrajeron los datos de la tabla de contingencia 2x2, y evaluaron el riesgo de sesgo y la aplicabilidad de los estudios mediante la herramienta QUADAS-2. La sensibilidad y la especificidad se presentan con intervalos de confianza (IC) del 95%, para cada prueba con el uso de diagramas de bosque (forest plots) pareados. Los datos se han agrupado mediante el modelo jerárquico bivariado por separado para las pruebas de antígeno y las de base molecular, con simplificaciones cuando se disponía de pocos estudios. Se tabularon los datos disponibles por el fabricante de la prueba.

### Resultados principales

Se incluyeron 22 publicaciones en las que se informaba un total de 18 cohortes de estudios con 3198 muestras únicas, de las cuales 1775 correspondían a casos confirmados de infección por el SARS-CoV-2. Diez estudios se realizaron en América del Norte, dos en América del Sur, cuatro en Europa, uno en China y uno se realizó internacionalmente. Se identificaron datos de ocho pruebas comerciales (cuatro de antígeno y cuatro moleculares) y una prueba interna de antígeno. Cinco de los estudios incluidos sólo estaban disponibles como prepublicaciones.

No se encontraron estudios con bajo riesgo de sesgo para todos los dominios de calidad y hay dudas acerca de la aplicabilidad de los resultados en todos los estudios. Se consideró que la selección de los pacientes tuvo un alto riesgo de sesgo en el 50% de los estudios debido al sobremuestreo deliberado de muestras con infección confirmada por covid-19 y que fue incierto en siete de los 18 estudios debido al informe deficiente. Dieciséis (89%) estudios utilizaron un único resultado RT-PCR negativo para confirmar la ausencia de infección por covid-19, arriesgándose a pasar por alto la infección. Hubo falta de información sobre el cegamiento de la prueba de referencia ( $n = 11$ ) y sobre la exclusión de los participantes de los análisis ( $n = 10$ ). No se observaron diferencias en la calidad metodológica entre las evaluaciones de las pruebas de antígenos y las moleculares.

### Pruebas de antígenos

La sensibilidad varió considerablemente entre los estudios (del 0% al 94%): la sensibilidad media fue del 56,2% (IC del 95%: 29,5% a 79,8%) y la especificidad media fue del 99,5% (IC del 95%: 98,1% a 99,9%; según ocho evaluaciones en cinco estudios con 943 muestras). Los datos de las pruebas de antígenos individuales eran limitados, con no más de dos estudios para cualquier prueba.

### Ensayos moleculares rápidos

La sensibilidad mostró menos variación en comparación con las pruebas de antígeno (del 68% al 100%), la sensibilidad media fue del 95,2% (IC del 95%: 86,7% al 98,3%) y la especificidad del 98,9% (IC del 95%: 97,3% al 99,5%) según 13 evaluaciones en 11 estudios de 2255 muestras. Los valores pronosticados basados en una cohorte hipotética de 1000 personas con sospecha de infección por covid-19 (con una prevalencia del 10%) dan como resultado 105 resultados positivos, incluidos 10 falsos positivos (valor predictivo positivo del 90%) y 895 resultados negativos, incluidos cinco falsos negativos (valor predictivo negativo del 99%).

### Pruebas individuales

Se calcularon los resultados agrupados de las pruebas individuales de ID NOW (Abbott Laboratories) (cinco evaluaciones) y Xpert Xpress (Cepheid Inc) (seis evaluaciones). La sensibilidad resumen del ensayo Xpert Xpress (99,4%; IC del 95%: 98,0% a 99,8%) fue 22,6 (IC del 95%: 18,8 a 26,3) puntos porcentuales más que la de ID NOW (76,8%; IC del 95%: 72,9% a 80,3%), mientras que la especificidad de Xpert Xpress (96,8%; IC del 95%: 90,6% a 99,0%) fue ligeramente inferior a la de ID NOW (99,6%; IC del 95%: 98,4% a 99,9%; una diferencia de -2,8% [IC del 95%: -6,4 a 0,8]).

### Conclusiones de los autores

Esta revisión identifica las evaluaciones en las primeras etapas de las pruebas en los lugares de atención médica para detectar la infección por el SARS-CoV-2, basadas en gran medida en muestras de laboratorio remanentes. Los hallazgos tienen actualmente una aplicabilidad limitada, ya que no hay seguridad de que las pruebas se realicen de la misma manera en la práctica clínica, ni según los síntomas de covid-19, la duración de los síntomas o en personas asintomáticas. Las pruebas rápidas tienen el potencial de ser utilizadas para informar

el triaje del uso de la RT-PCR, lo que permite una detección más temprana de los que dan positivo. Sin embargo, la evidencia actual no es lo suficientemente sólida como para determinar su utilidad en la práctica clínica.

Se necesitan urgentemente evaluaciones prospectivas y comparativas de pruebas rápidas para la infección por covid-19 en contextos clínicamente relevantes. Los estudios deben reclutar series consecutivas de participantes elegibles, incluyendo tanto a los que se presentan para las pruebas debido a los síntomas como a las personas asintomáticas que pueden haber entrado en contacto con casos confirmados. Los estudios deben describir claramente el estado sintomático y documentar el tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas o el tiempo transcurrido desde la exposición. Las pruebas en el lugar de atención se deben realizar en muestras según las instrucciones de uso del fabricante y se deben llevar a cabo en el lugar de atención. Cualquier futuro informe de estudio de investigación se debe ajustar a la guía Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD) (Normas de Informe de la Exactitud Diagnóstica).

## RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

**¿Cómo de exactas son las pruebas rápidas realizadas durante una visita médica (lugar de atención) para el diagnóstico de covid-19?**

**¿Por qué es importante esta pregunta?**

Las personas con sospecha de covid-19 necesitan saber rápidamente si están infectadas para poder aislarse, recibir tratamiento e informar a los contactos cercanos. Actualmente, la infección por covid-19 se confirma mediante análisis en el laboratorio de muestras tomadas de la nariz y la garganta. La prueba de laboratorio, llamada RT-PCR, requiere un equipo especializado, puede requerir repetidas visitas al médico y, por lo general, tarda por lo menos 24 horas en producir un resultado.

Las pruebas rápidas en el lugar de atención pueden dar un resultado "mientras esperas", idóneamente dentro de las dos horas siguientes a la entrega de la muestra. Esto podría ayudar a las personas a aislarse de manera temprana y reducir la propagación de la infección.

**¿Qué se quería averiguar?**

Interesaban dos tipos de pruebas rápidas en el lugar de atención: las de antígeno y las moleculares. Las pruebas de antígenos identifican las proteínas del virus, a menudo mediante dispositivos desechables. Las pruebas moleculares detectan el material genético del virus, mediante pequeños dispositivos portátiles o de mesa. Ambas analizan las mismas muestras de nariz o garganta que la RT-PCR.

Se quería saber si las pruebas rápidas de antígenos y moleculares en el lugar de atención son lo suficientemente exactas como para remplazar a la RT-PCR en el diagnóstico de la infección, o para seleccionar a las personas a las que se les deben realizar más pruebas si tienen un resultado negativo.

**¿Qué se hizo?**

Se buscaron estudios que midieran la exactitud de las pruebas rápidas en el lugar de atención en comparación con las pruebas PCR para detectar una infección actual por covid-19. Los estudios podrían evaluar cualquier prueba de antígeno o molecular en el lugar de atención, en comparación con una prueba patrón de referencia. El patrón de referencia es el mejor método disponible para diagnosticar la infección. Se consideraron los resultados de la prueba RT-PCR y la covid-19 clínicamente definida como pruebas de referencia. Las personas podían hacerse la prueba en el hospital o en la comunidad. Los estudios podrían analizar a las personas con o sin síntomas.

Las pruebas debían utilizar un equipo mínimo, realizarse de manera segura sin riesgo de infección de la muestra y disponer de los resultados en las dos horas siguientes a la recogida de la muestra. Las pruebas podrían utilizarse en pequeños laboratorios o dondequiera que se encuentre el paciente (en la atención primaria, en servicios de urgencia o en el hospital).

**¿Cómo evaluaron los estudios la exactitud de las pruebas de diagnóstico?**

En los estudios a los participantes se les realizaron pruebas rápidas en el lugar de atención. En todos los estudios, se clasificó a los participantes como que tenían o no covid-19 según una RT-PCR. Los estudios identificaron entonces errores de falsos positivos y falsos negativos en los resultados de las pruebas en el lugar de atención, en comparación con la RT-PCR. Los falsos positivos identificaron incorrectamente la covid-19 cuando no había presencia de la enfermedad, lo que podría llevar al aislamiento innecesario y a la realización de más pruebas. Los falsos negativos no identificaron la covid-19 cuando sí había presencia de la enfermedad, arriesgándose a retrasar el aislamiento y el tratamiento, con el riesgo de propagar la infección.

## Datos encontrados

Se encontraron 18 estudios relevantes. Diez estudios se realizaron en América del Norte, cuatro en Europa, dos en América del Sur, uno en China y uno en varios países.

Nueve estudios incluyeron deliberadamente un alto porcentaje de personas con covid-19 confirmada o sólo incluyeron personas con covid-19. Catorce estudios no proporcionaron información sobre las personas que dieron muestras para las pruebas, y 12 no proporcionaron información sobre el lugar en que se realizaron las pruebas.

Ninguno de los estudios informó incluir muestras de personas sin síntomas.

## Resultados principales

Cinco estudios informaron de ocho evaluaciones de cinco pruebas de antígenos diferentes. En general, hubo una variación considerable entre los resultados de las pruebas de antígeno en cuanto a la eficacia de la detección de la infección por covid-19. Las pruebas dieron resultados falsos positivos en menos del 1% de las muestras.

Trece evaluaciones de cuatro pruebas moleculares diferentes detectaron correctamente un promedio del 95% de las muestras con infección por covid-19. Alrededor del 1% de las muestras tuvo resultados falsos positivos.

Si 1000 personas se hicieran pruebas moleculares, y 100 (10%) de ellas realmente tuvieran covid-19:

- 105 personas darían positivo en la prueba de covid-19. De estas, 10 personas (10%) no tendrían covid-19 (resultado falso positivo).
- 895 personas darían negativo en la prueba de covid-19. De estas, cinco personas (1%) tendrían realmente covid-19 (resultado falso negativo).

Se notó una gran diferencia en la detección de la covid-19 entre las dos pruebas moleculares evaluadas más habitualmente.

## ¿Cómo de fiables fueron los resultados de los estudios?

La confianza en la evidencia es limitada.

- Tres cuartas partes de los estudios no siguieron las instrucciones de los fabricantes de las pruebas, por lo que podrían haber obtenido resultados diferentes si lo hubieran hecho.
- A menudo, los estudios no utilizaron la metodología más fiable o no aportaron suficiente información para que se pudiera valorar su metodología. Esto podría haber afectado las estimaciones de la exactitud de la prueba, pero es imposible identificar en qué medida.
- Una cuarta parte de los estudios se publicaron de manera temprana en internet como "prepublicaciones" y se incluyen en la revisión. Las "prepublicaciones" ("preprints") no se someten a las rigurosas verificaciones normales de los estudios publicados, por lo que no se tiene seguridad sobre su fiabilidad.

## ¿Cuáles son las implicaciones de esta revisión?

Los estudios proporcionaron poca información sobre sus participantes, por lo que no es posible decir si los resultados se pueden aplicar a personas sin síntomas, con síntomas leves o que fueron hospitalizadas con covid-19. Las pruebas rápidas y exactas tendrían el potencial de seleccionar personas para las pruebas de RT-PCR o de ser utilizadas cuando no se disponga de RT-PCR. Sin embargo, la evidencia actual no es lo suficientemente sólida y se necesitan urgentemente más estudios para poder concluir si estas pruebas son lo suficientemente buenas para utilizarse en la práctica.

## ¿Cuál es el grado de actualización de esta revisión?

Esta revisión incluye evidencia publicada hasta el 25 de mayo de 2020. Debido a que se están publicando nuevas investigaciones en este campo, esta revisión se actualizará pronto.