



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Pruebas de anticuerpos para identificar infecciones pasadas o presentes por SARS-CoV-2 (Revisión)

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

Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, Adriano A, Beese S, Dretzke J, Ferrante di Ruffano L, Harris IM, Price MJ, Ditttrich S, Emperador D, Hooft L, Leeflang MMG, Van den Bruel A.

Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2

(Pruebas de anticuerpos para identificar infecciones pasadas o presentes por SARS-CoV-2).

Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 6. Art. No.: CD013652.

DOI: [10.1002/14651858.CD013652](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013652).

www.cochranelibrary.com/es

Pruebas de anticuerpos para identificar infecciones pasadas o presentes por SARS-CoV-2 (Revisión)

Copyright © 2020 The Authors. Cochrane Database of Systematic Reviews published by John Wiley & Sons, Ltd. on behalf of The Cochrane Collaboration.

WILEY

[Revisión de la exactitud de pruebas diagnósticas]

Pruebas de anticuerpos para identificar infecciones pasadas o presentes por SARS-CoV-2

Jonathan J Deeks^{1,2}, Jacqueline Dinnes^{1,2}, Yemisi Takwoingi^{1,2}, Clare Davenport^{1,2}, René Spijker^{3,4}, Sian Taylor-Phillips^{1,5}, Ada Adriano¹, Sophie Beese¹, Janine Dretzke¹, Lavinia Ferrante di Ruffano¹, Isobel M Harris¹, Malcolm J Price^{1,2}, Sabine Ditttrich⁶, Devy Emperador⁶, Lotty Hooft⁴, Mariska MG Leeflang^{7,8}, Ann Van den Bruel⁹, Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group¹

¹Test Evaluation Research Group, Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Birmingham, UK. ²NIHR Birmingham Biomedical Research Centre, University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust and University of Birmingham, Birmingham, UK. ³Medical Library, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam Public Health, Amsterdam, Netherlands. ⁴Cochrane Netherlands, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Netherlands. ⁵Division of Health Sciences, Warwick Medical School, University of Warwick, Coventry, UK. ⁶FIND, Geneva, Switzerland. ⁷Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Amsterdam University Medical Centers, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands. ⁸Biomarker and Test Evaluation Programme (BiTE), Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands. ⁹Department of Public Health and Primary Care, KU Leuven, Leuven, Belgium

Dirección de contacto: Jonathan J Deeks, j.deeks@bham.ac.uk.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane de Enfermedades Infecciosas.

Estado y fecha de publicación: Nueva, publicada en el número 6, 2020.

Referencia: Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, Adriano A, Beese S, Dretzke J, Ferrante di Ruffano L, Harris IM, Price MJ, Ditttrich S, Emperador D, Hooft L, Leeflang MMG, Van den Bruel A. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2 (Pruebas de anticuerpos para identificar infecciones pasadas o presentes por SARS-CoV-2). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 6. Art. No.: CD013652. DOI: [10.1002/14651858.CD013652](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013652).

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](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), 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 virus SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2) y la pandemia de covid-19 resultante presentan importantes retos de diagnóstico. Hay varias estrategias de diagnóstico disponibles para identificar la infección actual, descartar la infección, identificar a las personas que necesitan mayor atención o para detectar infecciones anteriores y la respuesta inmunitaria. Las pruebas de serología para detectar la presencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 tienen por objeto identificar la infección previa por SARS-CoV-2, y pueden ayudar a confirmar la presencia de la infección actual.

Objetivos

Evaluar la exactitud diagnóstica de las pruebas de anticuerpos para determinar si una persona que se presenta en la comunidad o en la atención primaria o secundaria tiene o ha tenido la infección por el SARS-CoV-2, y la exactitud de las pruebas de anticuerpos para su uso en los estudios de seroprevalencia.

Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas electrónicas en el registro de estudios Cochrane covid-19 y en la covid-19 Living Evidence Database de la Universidad de Berna, que se actualiza diariamente con artículos publicados de PubMed y Embase y con "preprints" de medRxiv y bioRxiv. Además, se revisaron los repositorios de las publicaciones de covid-19. No se aplicaron restricciones de idioma. Se realizaron búsquedas para esta iteración de la revisión hasta el 27 de abril de 2020.

Criterios de selección

Se incluyeron estudios de exactitud de las pruebas de cualquier diseño que evaluaran las pruebas de anticuerpos (incluyendo la prueba enzimática inmunoabsorbente, inmunoensayos de quimioluminiscencia y pruebas de flujo lateral) en personas sospechosas de infección por SARS-CoV-2 actual o anterior, o donde se usaron las pruebas para detectar la infección. También se incluyeron estudios de personas de las que se sabía que tenían o no tenían la infección por SARS-CoV-2. Se incluyeron todos los estándares 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).

Obtención y análisis de los datos

Se evaluó el posible sesgo y la aplicabilidad de los estudios utilizando la herramienta QUADAS-2. Se extrajeron datos de la tabla de contingencia 2x2 y se presentan la sensibilidad y especificidad de cada anticuerpo (o combinación de anticuerpos) utilizando diagramas de bosque (forest plots) apareados. Se agruparon los datos utilizando una regresión logística de efectos aleatorios cuando fue apropiado, estratificando por tiempo desde el inicio de los síntomas. Se tabularon los datos disponibles por el fabricante de la prueba. Se ha presentado la incertidumbre en estimaciones de sensibilidad y especificidad utilizando intervalos de confianza (IC) del 95%.

Resultados principales

Se incluyeron 57 publicaciones en las que se informaba un total de 54 cohortes de estudios con 15 976 muestras, de las cuales 8526 correspondían a casos de infección por el SARS-CoV-2. Se realizaron estudios en Asia (n = 38), Europa (n = 15), y los Estados Unidos y China (n = 1). Se identificaron datos de 25 pruebas comerciales y numerosas pruebas internas, una pequeña fracción de las 279 pruebas de anticuerpos que figuran en la lista de la Foundation for Innovative Diagnostics. Más de la mitad (n = 28) de los estudios incluidos sólo estaban disponibles como "preprints".

Existía preocupación acerca del riesgo de sesgo y la aplicabilidad. Las cuestiones frecuentes fueron el uso de diseños multigrupo (n = 29), la inclusión sólo de los casos de covid-19 (n = 19), la falta de cegamiento de la prueba en evaluación (n = 49) y del estándar de referencia (n = 29), la verificación diferencial (n = 22) y la falta de claridad sobre el número de participantes, las características y las exclusiones de los estudios (n = 47). La mayoría de los estudios (n = 44) solo incluyeron a personas hospitalizadas debido a una infección por covid-19 sospechada o confirmada. No hubo estudios exclusivamente en participantes asintomáticos. Dos tercios de los estudios (n = 33) definieron los casos de covid-19 basándose solo en los resultados de la RT-PCR, ignorando la posibilidad de resultados RT-PCR falsos negativos. Se observó evidencia de publicación selectiva de los hallazgos de los estudios mediante la omisión de la identidad de las pruebas (n = 5).

Se observó una heterogeneidad significativa en las sensibilidades de los anticuerpos IgA, IgM e IgG, o combinaciones de los mismos, para resultados agregados a través de diferentes períodos de tiempo posteriores al inicio de los síntomas (rango de 0% a 100% para todos los anticuerpos objetivo). Por lo tanto, los principales resultados de la revisión se basan en los 38 estudios que estratificaron los resultados por el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas. El número de personas que aportan datos dentro de cada estudio cada semana es pequeño y no suele basarse en el seguimiento de los mismos grupos de pacientes a lo largo del tiempo.

Los resultados agrupados de IgG, IgM, IgA, anticuerpos totales e IgG/IgM mostraron una baja sensibilidad durante la primera semana desde el comienzo de los síntomas (todos menos del 30,1%), aumentando en la segunda semana y alcanzando sus valores más altos en la tercera semana. La combinación de IgG/IgM tuvo una sensibilidad del 30,1% (IC del 95%: 21,4 a 40,7) durante 1 a 7 días, 72,2% (IC del 95%: 63,5 a 79,5) durante 8 a 14 días, 91,4% (IC del 95%: 87,0 a 94,4) durante 15 a 21 días. Las estimaciones de la exactitud más allá de tres semanas se basan en tamaños de muestra más pequeños y menos estudios. Durante 21 a 35 días, las sensibilidades agrupadas para IgG/IgM fueron del 96,0% (IC del 95%: 90,6 a 98,3). No hay suficientes estudios para estimar la sensibilidad de las pruebas más allá de los 35 días posteriores al inicio de los síntomas. Las especificidades resumidas (proporcionadas en 35 estudios) superaron el 98% para todos los anticuerpos objetivo con intervalos de confianza de no más de 2 puntos porcentuales de amplitud. Los resultados falsos positivos eran más frecuentes cuando se sospechaba y se descartaba la presencia de covid-19, pero los números eran pequeños y la diferencia estaba dentro del rango esperado por el azar.

Suponiendo una prevalencia del 50%, valor que se considera posible en los trabajadores sanitarios que han sufrido síntomas respiratorios, se anticiparía que 43 (28 a 65) se omitirían y 7 (3 a 14) serían falsamente positivos de cada 1000 personas sometidas a pruebas de IgG/IgM en los días 15 a 21 posteriores al inicio de los síntomas. Con una prevalencia del 20%, un valor probable en los estudios en contextos de alto riesgo, se pasarían por alto 17 (11 a 26) por cada 1000 personas sometidas a prueba y 10 (5 a 22) darían un falso positivo. Con una prevalencia inferior al 5%, valor probable en los estudios nacionales, se pasarían por alto 4 (3 a 7) por cada 1000 personas sometidas a prueba, y 12 (6 a 27) serían falsamente positivas.

Los análisis mostraron pequeñas diferencias de sensibilidad entre los tipos de prueba, pero las dudas metodológicas y la escasez de datos impiden las comparaciones entre las marcas de las pruebas.

Conclusiones de los autores

La sensibilidad de las pruebas de anticuerpos es demasiado baja en la primera semana desde la aparición de los síntomas como para desempeñar un papel principal en el diagnóstico de la covid-19, pero aún pueden tener un papel complementario a otras pruebas en las personas que se presenten más tarde, cuando las pruebas de RT-PCR son negativas, o no se realizan. Es probable que las pruebas de

anticuerpos tengan una función útil para detectar una infección previa de SARS-CoV-2 si se utilizan 15 o más días después de la aparición de los síntomas. Sin embargo, actualmente se desconoce la duración de las elevaciones de los anticuerpos y se han encontrado muy pocos datos más allá de los 35 días posteriores a la aparición de los síntomas. Por lo tanto, no existe certeza acerca de la utilidad de estas pruebas para los estudios de seroprevalencia con fines de gestión de la salud pública. Las preocupaciones sobre el alto riesgo de sesgo y la aplicabilidad hacen que sea probable que la exactitud de las pruebas cuando se usen en la atención clínica sea menor que la informada en los estudios incluidos. La sensibilidad se ha evaluado principalmente en pacientes hospitalizados, por lo que no está claro si las pruebas son capaces de detectar niveles de anticuerpos más bajos que probablemente se observan con la enfermedad covid-19 más leve y asintomática.

El diseño, la ejecución y el informe de los estudios de exactitud de las pruebas de covid-19 requieren una mejora considerable. Los estudios deben informar datos sobre la sensibilidad, desglosados por tiempo desde la aparición de los síntomas. Se deben incluir los casos positivos de covid-19 que son RT-PCR-negativos, así como los RT-PCR confirmados, de acuerdo con las definiciones de casos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la China National Health Commission of the People's Republic of China (CDC). Sólo se pudieron obtener datos de una pequeña proporción de las pruebas disponibles, y es necesario adoptar medidas para garantizar que todos los resultados de las evaluaciones de las pruebas estén disponibles en el dominio público para evitar la presentación de informes selectivos. Este es un campo que evoluciona muy rápidamente y se planean actualizaciones continuas de esta revisión sistemática activa.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

¿Qué exactitud diagnóstica tienen las pruebas de anticuerpos para la detección de la infección por el virus de la covid-19?

Antecedentes

La covid-19 es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2 que se propaga fácilmente entre personas de manera similar al resfriado común o a la gripe. La mayoría de personas con covid-19 presenta enfermedad respiratoria leve a moderada y es posible que algunas no presenten síntomas (infección asintomática). Otras experimentan síntomas graves y precisan de un tratamiento especializado y cuidados intensivos.

El sistema inmunitario de las personas con covid-19 responde a la infección desarrollando en la sangre proteínas que pueden atacar al virus (anticuerpos). Las pruebas para detectar los anticuerpos en la sangre de las personas podrían mostrar si presentan covid-19 en ese momento o si la han padecido con anterioridad.

¿Por qué es importante la exactitud de las pruebas?

Las pruebas exactas permiten identificar a las personas que podrían necesitar tratamiento o que deben aislarse para prevenir la propagación de la infección. Si no se detectan las personas con covid-19 cuando está presente (un resultado falso negativo) se puede retrasar el tratamiento y se corre el riesgo de que la infección se siga propagando a otras personas. La identificación incorrecta de la covid-19 cuando no está presente (un resultado falso positivo) puede dar lugar a pruebas, tratamiento y aislamiento innecesarios de la persona y de los contactos cercanos. La correcta identificación de las personas que han tenido covid-19 anteriormente es importante para medir la propagación de la enfermedad, evaluar el éxito de las intervenciones de salud pública (como el aislamiento) y, potencialmente, para identificar a las personas con inmunidad (si se demuestra en el futuro que los anticuerpos indican inmunidad).

Para identificar resultados falsos negativos y falsos positivos, se comparan los resultados de las pruebas de anticuerpos en personas de las que se sabe que tienen covid-19 y de las que se sabe que no tienen covid-19. Los participantes en el estudio se clasifican en función de si se sabe o no que tienen covid-19, con base en los criterios conocidos como "estándar de referencia". Muchos estudios utilizan muestras tomadas de la nariz y la garganta para identificar a las personas con covid-19. Las muestras se someten a una prueba llamada reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Este proceso de prueba, a veces, puede pasar por alto la infección (resultado falso negativo), pero las pruebas adicionales pueden identificar la infección por covid-19 en personas con un resultado negativo de RT-PCR. Esto incluye la medición de síntomas clínicos como la tos o la temperatura alta, o pruebas de diagnóstico por imagen como las radiografías de tórax. Las personas de las que se sabe que no tienen covid-19 a veces se identifican a partir de muestras de sangre almacenadas, tomadas antes de que existiera la enfermedad, o de pacientes con síntomas respiratorios que se ha descubierto que son causados por otras enfermedades.

¿Qué estudió la revisión?

Los estudios observaron tres tipos de anticuerpos, IgA, IgG e IgM. La mayoría de las pruebas miden los niveles tanto de IgG como IgM, pero algunas miden los niveles de un solo anticuerpo o combinaciones de los tres.

Los niveles de anticuerpos aumentan y disminuyen en diferentes momentos después de la infección. La IgG es la última en elevarse, pero es la que se mantiene durante más tiempo. Los niveles de anticuerpos suelen ser más altos unas semanas después de la infección.

Algunas pruebas de anticuerpos necesitan un equipo de laboratorio especializado. Otras utilizan dispositivos desechables, similares a las pruebas de embarazo. Estas pruebas pueden utilizarse en laboratorios o dondequiera que se encuentre el paciente (punto de atención), en el hospital o en el domicilio.

Pruebas de anticuerpos para identificar infecciones pasadas o presentes por SARS-CoV-2 (Revisión)

Se quería averiguar si las pruebas de anticuerpos:

- son lo suficientemente exactas para diagnosticar la infección en personas con o sin síntomas de covid-19, y
- se pueden usar para averiguar si alguien ya ha tenido covid-19.

¿Qué se hizo?

Se buscaron estudios que midieran la exactitud de las pruebas de anticuerpos en comparación con los criterios del estándar de referencia para detectar la infección actual o pasada por covid-19. Los estudios podían evaluar cualquier prueba de anticuerpos comparada con cualquier estándar de referencia. Las personas podían hacerse la prueba en el hospital o en la comunidad. Los estudios podían hacer la prueba a personas de las que se sabe que tienen o no tienen covid-19, o de las que se sospecha que la tienen.

Características de los estudios

Se encontraron 54 estudios relevantes. Se realizaron estudios en Asia (38), Europa (15), y en los Estados Unidos y China (1).

Cuarenta y seis estudios incluyeron a personas que estaban en el hospital con sospecha de infección o confirmada de covid-19 solamente. Veintinueve estudios compararon los resultados de las pruebas en personas con covid-19 con los resultados de las pruebas en personas sanas o con otras enfermedades.

No todos los estudios proporcionaron detalles sobre la edad y el sexo de los participantes. A menudo, no se podía saber si los estudios evaluaban la infección actual o pasada, ya que pocos informaban de si los participantes se estaban recuperando. No se encontró ningún estudio que sólo hiciera pruebas a personas asintomáticas.

Resultados principales

Los hallazgos provienen principalmente de 38 estudios que proporcionaron resultados basados en el tiempo transcurrido desde que las personas notaron los síntomas por primera vez.

Las pruebas de anticuerpos una semana después de los primeros síntomas sólo detectaron el 30% de las personas que tenían covid-19. La exactitud aumentó en la semana 2 con un 70% detectado, y fue mayor en la semana 3 (más del 90% detectado). Había poca evidencia disponible después de la tercera semana. Las pruebas dieron resultados falsos positivos en el 2% de los que no tenían covid-19.

Los resultados de las pruebas de IgG/IgM tres semanas después del comienzo de los síntomas sugerían que si 1000 personas se hacían pruebas de anticuerpos, y 50 (5%) de ellas realmente tenían covid-19 (como se podría esperar en un estudio nacional de seroprevalencia):

- 58 personas darían positivo en la prueba de covid-19. De estas, 12 personas (21%) no tendrían covid-19 (resultado falso positivo).
- 942 personas darían negativo en la prueba de covid-19. De estas, cuatro personas (0,4%) tendrían realmente covid-19 (resultado falso negativo).

Si se hiciera la prueba a 1000 trabajadores sanitarios (en un contexto de alto riesgo) que habían tenido síntomas, y 500 (50%) de ellos realmente tenían covid-19:

- 464 personas darían positivo en la prueba de covid-19. De estas, siete personas (2%) no tendrían covid-19 (resultado falso positivo).
- 537 personas darían negativo en la prueba de covid-19. De estas, 43 personas (8%) tendrían realmente covid-19 (resultado falso negativo).

No se encontraron diferencias convincentes en la exactitud de los diferentes tipos de pruebas de anticuerpos.

¿En qué medida son fiables los resultados de los estudios de esta revisión?

La confianza en la evidencia es limitada por varias razones. En general, los estudios fueron pequeños, no utilizaron los métodos más fiables y no informaron sus resultados completamente. A menudo, no incluyeron a pacientes con covid-19 que pudieron haber tenido un resultado falso negativo en la PCR, y en el caso de las personas sin covid-19, tomaron los datos de los registros de las pruebas realizadas antes de que apareciera la enfermedad. Esto puede haber afectado a la exactitud de la prueba, pero es imposible identificar en qué medida.

¿Para quiénes son relevantes los resultados de esta revisión?

La mayoría de los participantes estaban en el hospital con covid-19, por lo que era probable que tuvieran una enfermedad más grave que las personas con síntomas leves que no fueron hospitalizadas. Esto significa que no se sabe el nivel de exactitud de las pruebas de anticuerpos para las personas con enfermedades más leves o sin síntomas.

Más de la mitad de los estudios evaluaron pruebas que ellos mismos habían desarrollado, la mayoría de las cuales no están comercializadas. Muchos estudios se publicaron rápidamente en línea como "preprint" (versión de un manuscrito antes de la revisión por

pares). Los "preprints" no se someten a las rigurosas verificaciones normales de los estudios publicados, por lo que no se está seguro de su fiabilidad.

Como la mayoría de los estudios se realizaron en Asia, no se sabe si los resultados de las pruebas serían similares en otros lugares del mundo.

¿Cuáles son las implicaciones de esta revisión?

La revisión muestra que las pruebas de anticuerpos podrían desempeñar un papel útil para detectar si alguien ha tenido covid-19, pero el momento en que se utilizan las pruebas es importante. Las pruebas de anticuerpos pueden ayudar a confirmar la infección por covid-19 en personas que hayan presentado síntomas durante más de dos semanas y no se hayan hecho una prueba RT-PCR, o hayan resultado negativos en este mismo test. Las pruebas son mejores para detectar covid-19 dos o más semanas después del comienzo de los síntomas, pero no se sabe en qué medida funcionan bien más de cinco semanas después. No se sabe cómo de bien funcionan las pruebas en el caso de las personas que tienen una enfermedad más leve o ningún síntoma, porque los estudios de la revisión se hicieron principalmente en personas que estaban en el hospital. Con el tiempo, se sabrá si el haber tenido covid-19 anteriormente proporciona a los individuos inmunidad para futuras infecciones.

Es necesario realizar más investigaciones sobre el uso de pruebas de anticuerpos en las personas que se recuperan de la infección por covid-19, y en las personas que han experimentado síntomas leves o que nunca han manifestado síntomas.

¿Cuál es el grado de actualización de esta revisión?

Esta revisión incluye evidencia publicada hasta el 27 de abril de 2020. Debido a que se están publicando muchas investigaciones nuevas en este campo, esta revisión se actualizará frecuentemente.