ARTÍCULOS DE REVISIÓN

COVID-19: RELEVANCIA DE LAS PRUEBAS RÁPIDAS ANTIGÉNICAS PARA SU DIAGNÓSTICO

COVID-19: RELEVANCE OF RAPID ANTIGEN TESTS FOR ITS DIAGNOSIS

Iglesias, Elga; Montero, Mitzy; Lau, Roxana

Elga Iglesias
karelg1819@yahoo.com
Santiago, Panamá

Mitzy Montero
montero_mitzy@hotmail.com
Hospital Regional Luis Chicho Fábrega, Panamá

Roxana Lau
roxlau01@gmail.com
Universidad Metropolitana de Educación, Ciencia y Tecnología (UMECIT), Panamá

SALUTA
Universidad Metropolitana de Educación, Ciencia y Tecnología, Panamá
ISSN-e: 2644-4003
Periodicidad: Semestral
núm. 3, 2021
saluta@umecit.edu.pa

Recepción: 21 Enero 2021
Aprobación: 24 Marzo 2021

URL: http://portal.amelica.org/ameli/journal/327/3274543003/

DOI: https://doi.org/10.37594/saluta.v1i3.597

El autor autoriza a la revista el derecho de reproducción, difusión y distribución bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) en diferentes formatos electrónicos.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

Resumen: El proyecto de investigación titulado: "COVID-19 Relevancia De Las Pruebas Rápidas Antigénicas Para Su Diagnóstico", tiene como objetivo conocer la importancia del uso de las pruebas rápidas durante la pandemia de Covid-19. La investigación es teórica descriptiva de tipo documental, basado en documentos técnicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), sobre la detección de antígeno para el SarCov-2 y artículos científicos publicados de fuentes internacionales en español e inglés desde el 2019 al 2021, indexados en distintas bases de datos. En la estrategia de búsquedas se emplearon distintos descriptores combinando palabras y operadores boléanos utilizados fueron de intersección (AND), para establecer las operaciones lógicas entre los conceptos y (OR) para recuperar documentos donde aparezca uno, o al menos uno de los argumentos. Además, se utilizó el gestor Zotero. Se seleccionaron 8 artículos donde se les realizó un análisis del contenido. El estudio muestra información sobre el tipo de prueba, sensibilidad, especificidad, utilización, tipo de pacientes, valores predictivos; se evaluó la sensibilidad y la especificidad, donde se determinó que la prueba de Abbott BinaxNow y Panbio; con sensibilidades de 93.9%, 93.3% y 82.1 % respectivamente. Se obtuvieron valores predictivos entre 50 -100 %, para diferentes tipos de muestras y distintas metodologías. A pesar de lo que sostiene la literatura se obtuvieron sensibilidades aceptables, independiente del lugar de toma de muestra ya fuera nasofaríngea como recomiendan diversos estudios o nasales, lo que ofrece una ventaja en los pacientes pediátricos y aquellos que presenten alguno tipo de padecimiento previo en las vías aéreas superiores.

Palabras clave: Prueba rápida de antígeno, SARS-Cov-2, COVID-19, Sensibilidad, Especificidad.

Abstract: The present research entitled "Covid 19: Relevance of Rapid Antigenic Tests for Its Diagnosis", aims to know the importance of the use of rapid diagnostic tests during the Covid-19 pandemic. A descriptive theoretical work of a documentary type is carried out, based on technical documents of the World Health Organization on the detection of antigen for SarCov-2 and scientific articles published from international sources in Spanish and English from 2019 to 2021, indexed in different databases. In the search strategy, different descriptors were used combining words and Boléan operators used were

intersection (AND), to establish the logical operations between the concepts and (OR) to retrieve documents where one, another or at least one of the arguments appears. In addition, the Zotero manager was used. Eight articles were selected and a content analysis was performed. The study highlights among its results information on the type of test, sensitivity, specificity, use, type of patients, predictive values; sensitivity and specificity were evaluated, where it was determined that the Abbott BinaxNow and Panbio; with sensitivities of 93.9%, 93.3% and 82.1% respectively. Predictive values between 50-100% were obtained for different types of samples and different methodologies. Despite what the literature maintains, acceptable sensitivities were obtained, regardless of the place where the sample was taken, whether it was nasopharyngeal as recommended by various studies or nasal, which offers an advantage in pediatric patients and those who present some type of previous disease in the upper airways.

Keywords: Rapid antigen test, SARS-Cov-2, COVID-19, Sensitivity, Specificity.

INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19, es derivada de una enfermedad ocasionada por el virus SARS-CoV-2, el virus se transmite, a través de gotas de saliva, que se emiten al hablar, estornudar, toser o respirar. Esto trajo consigo una exigencia diagnóstica para la identificación de casos de manera oportuna, debido a la rápida propagación en la comunidad de la infección causada por el nuevo coronavirus humano, el SARS-CoV-2 y las crecientes estadísticas de mortalidad por la COVID-19, han generado una necesidad sin precedentes de pruebas diagnósticas precisas para una detección rápida y sensible. (García et al.,2020 s/f, pp. 190– 205)

Desde que se originó el brote de casos de neumonía en la ciudad de Wuhan en diciembre de 2019, cuya enfermedad posteriormente se conoció como SARS COVID-19, muchos cambios se han producido a nivel mundial tanto político, social y económico. Con un índice de mortalidad entre del 2 y 5% se hizo evidente la necesidad de contar con métodos de diagnóstico confiables que permitieran detectar lo casos positivos y de esta manera lograr evitar propagar la enfermedad y por consiguiente la mortalidad. (Aguilar Ramírez et al., 2020, pp. 1–7).

Un riguroso cribado resulta esencial para combatir cualquier pandemia. La combinación de altos niveles de infección asintomática, el hecho que las personas resulten contagiosas antes de desarrollar síntomas y la logística y el gasto que implica el método más utilizado hasta la fecha hicieron que el virus se propagara sin ser detectado.

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19, los laboratorios están utilizando pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN), como la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (rRT-PCR), para detectar el SARS-CoV-2, que es el virus causante de la enfermedad. Estas pruebas diagnósticas antigénicas están ideadas para detectar directamente las proteínas del SARS-CoV-2 producidas por los virus que se están replicando en las secreciones respiratorias, y se han desarrollado como pruebas de laboratorio y pruebas en el lugar de consulta o «de cabecera», también llamadas pruebas diagnósticas rápidas (PDR). El panorama del desarrollo de pruebas diagnósticas es dinámico: hay casi un centenar de empresas que están diseñando o fabricando pruebas rápidas de detección de antígenos del SARS-CoV-2.(WHO-2019-nCoV-Antigen_Detection-2020.1-spa.pdf, s/f-a, pp. 1–11).

Estas pruebas rápidas pueden utilizarse:

• Para crear espacios libres de COVID-19: por ejemplo, para viajar en avión, en locales de entretenimiento y eventos deportivos, o cualquier otro lugar donde se congregan personas, incluyendo lugares de trabajo. Los test resultarían suficientemente económicos como para utilizarse en escuelas y otros lugares donde resulte necesario efectuar pruebas frecuentes.

• Para controlar nuevos brotes: efectuando test a poco más de la mitad de la población cada 3-7 días (media de 5 días) bastaría para proteger a la otra mitad y reducir rápidamente la tasa R0 por debajo de 1, lo que supone que cada persona infectada transmitiría al virus a menos de otra persona

Estructura viral y características antigénicas del SARS-COV-2

Los Coronavirus, son grandes virus envueltos con genoma de ARN de sentido positivo no segmentado que abarca aproximadamente 30 kilobases, lo que los convierte en virus con el genoma más grande conocido de todos virus de ARN. Al ser virus de ARN, los coronavirus evolucionan fácilmente por mutación y recombinación homóloga y no homóloga, los que les permite expandir su rango de hospedadores y les facilita el cruce de barreras de especies. Tienen una variedad extensa de reservorios animales, especialmente entre murciélagos, y su plasticidad en términos de uso de receptores celulares hace que los coronavirus sean altamente eficaces en el cambio de hospedero, a través de amplias distancias taxonómicas. (García et al., s/f, pp. 1–16)

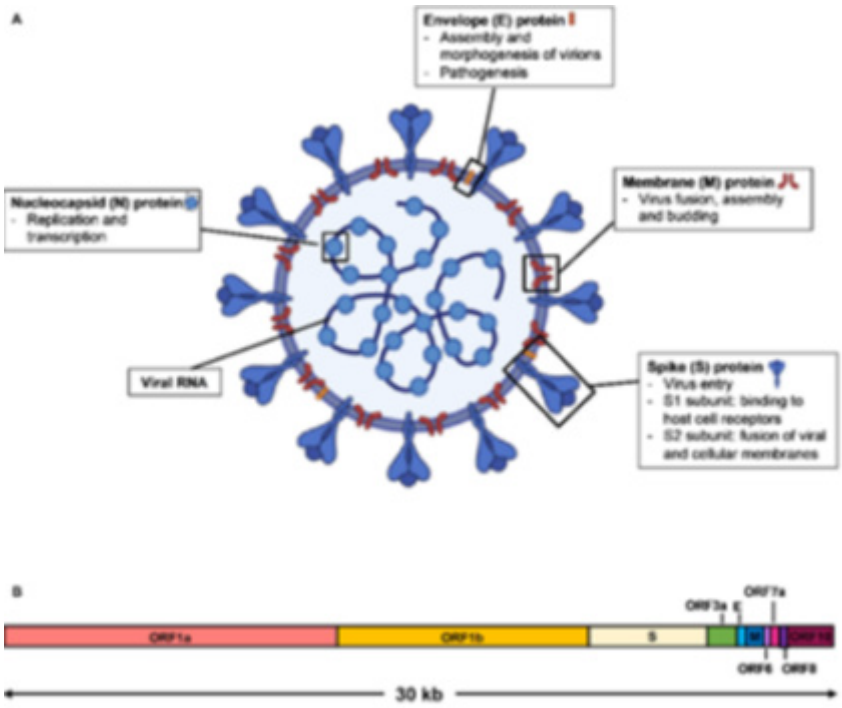


FIGURA 1.
Diagrama esquemático de la estructura y organización genómica del virus SARS CoV2 A

Las proteínas de la superficie viral, espiga (S), envoltura (E), y membrana (M) están insertadas en una bicapa lipídica. El ARN viral de cadena simple en sentido positivo está asociada con la proteína N de la nucleocápside. Diagrama creado por BioRender. (B) Organización genómica de SARS-CoV-2, la cual fue adaptada del GenBank, número de acceso: MN908947, está caracterizada por el alineamiento de secuencias contra dos miembros del género betacoronavirus. La secuencia completa del genoma tiene una longitud de 30 kilobases (kb). Tomado de: Lee CY- P, Lin RTP, Renia L and Ng LFP. Serological Approaches for COVID-19: Epidemiologic Perspective on Surveillance and Control. Front. Immunol. 2020; 11:879. doi: 10.3389/fimmu.2020.00879

Un tipo de prueba de diagnóstico rápido detecta la presencia de proteínas virales (antígenos) expresadas por el virus COVID-19 en una muestra del tracto respiratorio de una persona. Si el antígeno diana está presente en concentraciones suficientes en la muestra, se unirá a anticuerpos específicos fijados a una tira de papel encerrada en una carcasa de plástico y generará una señal visualmente detectable, típicamente en 30 minutos. Los antígenos detectados se expresan sólo cuando el virus se está replicando activamente; por lo tanto, estas pruebas se utilizan mejor para identificar una infección aguda o temprana.

FIGURA 2.
Inmunocromatografía. Sobre una membrana de nitrocelulosa se encuentran absorbidos en la línea de reacción anticuerpos contra el antígeno que buscamos y sobre la línea de control anticuerpos anticonjugado.

Fuente: elaboración propia

Cuando la muestra del paciente contiene antígeno este queda retenido en la línea de reacción. El conjugado, que también es un anticuerpo específico frente al antígeno que buscamos, está marcado con una molécula de oro coloidal, que también fluye por la membrana, es retenido por el antígeno en la línea de reacción y por el anticuerpo en la línea control. En el caso de muestras negativas que no contienen antígeno, el conjugado es retenido únicamente en la línea de control. (Chamorro & Onoda, 2020, pp. 1–9).

El funcionamiento de las pruebas depende de varios factores, incluido el tiempo desde el inicio de la enfermedad, la concentración de virus en la muestra, la calidad de la muestra recolectada de una persona y cómo se procesa, y sobre todo la formulación precisa de los reactivos en la muestra o kits de prueba. Según la experiencia con pruebas rápidas, basadas en antígenos para otras enfermedades respiratorias como la influenza, en las que los pacientes afectados tienen concentraciones comparables del virus de la influenza en muestras respiratorias como se observa en COVID-19, se podría esperar que la sensibilidad de estas pruebas varíe del 34% al 80%. (OMS, 2020, pp. 1–5)

Durante los primeros días tras el inicio de los síntomas (de 1 a 5 días aproximadamente), se generan proteínas virales (antígenos) que pueden ser detectadas mediante diferentes ensayos (ELISA, inmunofluorescencia, o incluso pruebas rápidas). Sin embargo, no se ha caracterizado totalmente la dinámica de producción y excreción de estas proteínas. En general, la detección de antígenos presenta una especificidad aceptable (dependiendo del ensayo), por lo cual su detección puede ser usada como criterio de confirmación (en conjunto con la definición de caso, la historia clínica y los antecedentes epidemiológicos) y para tomar decisiones en el ámbito de la salud pública (p. ej., aislamiento). Sin embargo, un resultado negativo (en

cualquier estadio de la infección) no debe ser usado como criterio para descartar un caso, y por lo tanto se recomiendan pruebas adicionales con ensayos moleculares. (OPSIMSPHECOVID-19200038_spa.pdf, s/f,2020 pp. 1–11)

Existen tres tipos de pruebas para el SARS-CoV-2: las pruebas moleculares, las pruebas de detección de antígenos y las pruebas de detección de anticuerpos.

Las pruebas de mayor demanda que surgieron para el diagnóstico de SARS-CoV-2 fueron las pruebas rápidas antigénicas (las cuales generan resultados en tiempo no mayores a 30 minutos) y las pruebas moleculares reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa (RT-PCR), esta última considerada el Gold estándar para la detección de la infección (Valencia Portillo et al., 2020, pp. 1280–1283), sin embargo, era necesario considerar algunos aspectos como la falta de disponibilidad de laboratorios moleculares con el personal capacitado, el tiempo de entrega de los resultados y los altos costos de esta tecnología.(Muñoz et al., 2021, pp. 135–143)

Por otra parte, las pruebas rápidas antigénicas permiten ser utilizadas en lugares de difíciles accesos, ya que no requieren ningún tipo de tecnología, el corto tiempo de entrega de resultados y son mucho más económicas, sin embargo, hay que sopesar que son menos sensibles y por consiguiente pueden mostrar un elevado porcentaje de resultados falsos negativos. (Aguilar Ramírez et al., 2020, pp. 1–7)

En cuanto a la sensibilidad, como se ha mencionado anteriormente, es muy variable según estudios y marcas comerciales. En un estudio prepublicado que analiza las pruebas rápidas en España, Panbio TM COVID-19 Ag Rapid Test, en 412 pacientes sintomáticos, incluyendo niños, atendidos en Atención Primaria encontraron una sensibilidad de 79.6% y una especificidad de 100% comparado con RT-PCR como técnica de referencia. (Chamorro & Onoda, 2020, pp. 1–9)

La sensibilidad de las diferentes pruebas de diagnóstico rápido (PDR) en comparación con las técnicas moleculares pueden ser muy variables la sensibilidad de los productos comerciales varía entre el 40 % y 93 %, y la especificidad entre 93 % y 100 %. (Almonacid Urrego et al., 2020, pp. 43–52)

Aún así, la utilización de esta prueba para el control de la Pandemia ha variado desde los primeros meses de la Pandemia a la actualidad, dependiendo de la disponibilidad de la prueba y de las recomendaciones internacionales, lo que estuvo marcado por las diferencias socioeconómicas de los países afectados. (C. Económica de A. L. y el C. de, 2020)

El propósito de este trabajo es realizar un análisis pormenorizado sobre la elección de las pruebas rápidas antigénicas para el manejo de la Pandemia, recordando que su finalidad es el diagnóstico rápido y oportuno ante la rápida propagación del virus.

CRONOLOGÍA DE ACONTECIMIENTOS: SARS-COV-2: UN VISTAZO GLOBAL

En diciembre de 2019 China informa a la OMS de una serie de casos de neumonía de etiología desconocida.

Enero 2020 el mundo conoce que, en Wuhan, China, hay un brote de una neumonía, porque han procedido a cerrar un mercado de mariscos, suponen que ahí se dio el brote, el mundo imagino que no cruzaría fronteras esta gripe. El Comité Internacional de Taxonomía de Virus (CITV) designó al virus como SARS-CoV-2. COVID-19 es el nombre de la enfermedad provocada por el SARS-CoV-2. El SARS-CoV-2 se ha clasificado dentro del género Betacoronavirus (subgénero Sarbecovirus), perteneciente a la familia Coronaviridae. (WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.6-eng.pdf, s/f, pp. 1–26) a finales de enero ya se conoce de fallecimientos por la neumonía, con lo que además se dice que es una zoonosis, pues se cree que la infección pudo llegar por alimentos exóticos (murciélagos). En este mes se conocen también casos en Tailandia y Japón, debido al turismo; China da a conocer la secuencia genética del virus.

A partir de este punto, y previniendo que el virus se propagara a escala internacional, la OMS ofreció su asesoramiento y guía para el manejo de esta nueva infección. No obstante, y a pesar de estos esfuerzos durante el mes de enero, el número de infectados aumentó rápidamente y se reportaron las primeras muertes10. Hacia

final de mes, el día 30 de enero la OMS declaró la enfermedad causada por el nuevo coronavirus como una emergencia de salud pública de preocupación internacional, ya que para aquel momento se habían reportado casos en todas las regiones de la OMS en sólo un mes.(Mojica-Crespo & Morales-Crespo, 2020, pp. 1–13).

El informe de situación de la OMS del 30 de enero señala la existencia de un total de 7818 casos confirmados en todo el mundo, la mayoría de ellos en China y 82 en otros 18 países. La OMS evalúa el riesgo en China como muy alto y el riesgo mundial como alto. (nCoVsitrep30Jan2020-eng.pdf, s/f, pp. 1–7).

En febrero 2020, se denomina COVID-19 a la enfermedad, se conocen casos en África y Brasil.

El 13 de marzo 2020, se declara al COVID 19 una Pandemia. De ese momento a la actualidad las historias en cada país han sido de luto, sobresaturación del sistema salud, mutaciones y variantes del virus, diferentes tipos de cuarentenas a nivel mundial, hoy día muchos hablamos de la tercera ola de infecciones.

Al 26 de enero de 2021, el panorama de la OMS sobre las vacunas candidatas contra la COVID-19 incluye 63 vacunas candidatas en fase de desarrollo clínico y 173 en fase de desarrollo preclínico.(R&D Blue Print, 2021, pp. 1–3)

La OMS incluye en su portal reportes diarios sobre los casos nuevos, actualización en porcentajes de fallecidos, el avance de la vacunación por regiones continentales, además hay países que ahora solicitan a los viajeros la tarjeta de vacunación, igualmente a nivel comercial muchos establecimientos lo solicitan para permitir el ingreso a sus locales, a pesar de que la vacuna no es obligatoria, hay tendencia a corroborar que las personas las hayan utilizado, con la finalidad de evitar nuevos contagios, estableciendo de alguna manera "ambientes más seguros o libres de CoV-19". Todo ello como un esfuerzo por recuperar la economía mundial que se ha visto golpeada ante la pandemia.

Luego de la vacunación masiva en las Américas se ha logrado disminuir el número de casos al igual que la tasa de muerte por esta enfermedad, lo cual se ve reflejado en una baja de utilización de las salas de cuidados intensivos que se habilitaron en todos los sistemas de salud a nivel mundial, aún así el uso de los artículos de bioseguridad se mantiene en la gran mayoría de países, al igual que la indicación de lavado de manos entre otras medidas.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EXISTENTES

Al momento de que el médico solicita una prueba diagnóstica para CoV-19 lo hace basado en la sintomatología del paciente, las declaraciones del entrevistado son importantes, puesto que de acuerdo al inicio de los síntomas se toma la decisión de que tipo de prueba solicitar al laboratorio. Igualmente, la cadena epidemiológica al declarar que se ha tenido contacto con positivos. A esto se le conoce como trazabilidad, lo cual es fundamental para poder hacer el estudio completo de los posibles contagios a partir del listado de contactos que ofrece el paciente en la entrevista. Esto activa al sistema de salud pública para que se haga un estudio epidemiológico exhaustivo manteniendo la comunicación fluida de manera bidireccional con el paciente y sus contactos.

De igual manera se observa que puede solicitarse un resultado negativo a personas asintomáticas y sin cadena epidemiológica, por ejemplo:

- Turismo (donde cada país/aerolínea exige un resultado negativo), hay clasificaciones de restricciones. Información de viaje respecto. COVID-19,sf, (2020). https://www. espanol.skyscanner.com/restricciones-viaje
- Citas medicas

El alto nivel de transmisión del virus SARS-CoV-2 ha demostrado la importancia de disponer de pruebas diagnósticas rápidas, sensibles y específicas que puedan identificar a las personas infectadas, así como a aquellas que ya han sufrido la infección y han generado protección inmunológica. Actualmente las pruebas diagnósticas que existen se basan en la detección de:

• Material génico del virus: PCR, Amplificación Isotérmica, CRISPR, PCR Digital, Secuenciación del Virus. (es la técnica de diagnóstico más sensible y específica de la que se dispone en esta pandemia, ya que detecta específicamente secuencias específicas del ARN del SARS-CoV-2 desde la fase asintomática de la incubación hasta varias semanas después de la resolución del cuadro clínico.

• Antígenos virales (Esta prueba de COVID-19 detecta ciertas proteínas en el virus. Algunas pruebas de antígenos pueden producir resultados en minutos, y se hacen con un hisopo nasal largo que se usa para obtener una muestra de líquido.

• Anticuerpos generados frente al virus (La prueba de anticuerpos para COVID-19, que también se conoce como prueba de serología, es un análisis de sangre que se hace para saber si tuviste una infección con SARS-CoV-2. (Mojica-Crespo & Morales-Crespo, 2020, pp. 1–13)

Detección De Antígenos Virales De Coronavirus Sars-Cov-2 (Pruebas De Antígeno)

Basadas en la captura de antígenos específicos del virus mediante sus anticuerpos específicos. Los antígenos del SARS-CoV-2 son los antígenos N, S y el dominio RBD, siendo el antígeno N el más abundante en el virus). La técnica empleada para el test de antígeno suele ser la Inmunocromatográfia (lateral flow). Se trata de tiras reactivas donde se adsorben los anticuerpos específicos frente a los antígenos. Se han comercializado diversos kits para la detección de antígenos del SARS-CoV-2, la mayoría de ellos como test rápidos (resultados en 15-20 minutos).(WHO-2019-nCoV-Antigen_Detection-2020.1-spa.pdf, s/f-b, pp. 1–11).

Además, de la inmunocromatografía, existen test diagnósticos para detección de antígenos basados en otras tecnologías como inmunofluorescencia (FIA), ellos requieren equipos específicos para su medición, los cuales tienen exigencias de temperatura ambiental, mantener sistema de electricidad, por lo que son utilizados en puestos fijos de atención, esto estandariza la lectura de la reacción, lo que disminuye el error humano a la vez que establece un tiempo promedio para todas las muestras; pruebas de biosensores electroquímicos y ópticos, El sistema de análisis será portátil, autónomo, de fácil manejo, rápido (segundos desde la toma de la muestra al resultado) y ultrasensible para detectar inmunoglobulinas (Igs) frente a la proteína S del SARS-CoV-2. (Gámiz et al., 2020, pp. 1–13). Las pruebas rápidas que son por lectura visual son útiles y prácticas para el trabajo de campo que se realiza al visitar comunidades, así se lleva la trazabilidad de los casos positivos.

La mayoría de los test se han desarrollado para muestras nasales y orofaríngeas, pero recientemente han aparecido otros que pueden emplear saliva.

Estos test deberían usarse para el diagnóstico rápido de la infección, particularmente en circunstancias de transmisión comunitaria alta. Así se localizan y aíslan los casos positivos, lo cual es una medida de contención a la diseminación del virus que conlleva a nuevos contagios. Lo que hoy es una prueba que se realiza como tamizajes a grupos de personas en comunidades donde hay focos de infección, es muy probable que sea parte del gabinete de ofertas de los laboratorios clínicos de manera permanente, debido a las múltiples variantes que ha presentado el virus y a los rebrotes que se han dado en diferentes países.

SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALORES PREDICTIVOS

En el sector salud, el laboratorio clínico es responsable de realizar pruebas que ayuden al médico tratante a complementar la clínica del paciente y así llegar a un diagnóstico, una buena prueba diagnóstica debe dar positiva en enfermos y negativa en sanos, de acuerdo a sus rangos de reportes y metodologías.

La obtención del resultado en minutos, contribuye a un diagnóstico oportuno y a un tratamiento eficiente, lo cual es fundamental para que las personas no desarrollen o manifiesten complicaciones durante el período de actividad del virus en el organismo, dichas manifestaciones van a estar determinadas por la carga viral que tenga el individuo al igual que de la fortaleza de su sistema inmunológico, como también de la edad, enfermedades crónicas que presente el individuo.

Por estas razones todas las pruebas o test deben tener validez la cual implica que tenga sensibilidad y especificidad, para la determinación que realiza. Así evitamos resultados falsos negativos. Aumentando el

valor predictivo de la prueba o metodología utilizada, en la Pandemia de Covid-19 se suma el hecho, que tengamos pruebas rápidas para el diagnóstico, que sea sencilla, que pueda aplicarse a una población general, aunado al hecho de que no implique el uso de equipos sofisticados, así dar respuestas oportunas, aislar los casos positivos y de alguna manera evitar un número mayor de contagios. Por ello, es importante definir los términos arriba citados y así evaluar nuestra discusión.

- Sensibilidad: prueba positiva en individuos enfermos
- Especificidad: prueba negativa o normal en individuos sanos.

En ocasiones, pueden darse falsos positivos o falsos negativos, por lo que se necesita conocer los valores predictivos de las pruebas (la capacidad que tienen de no arrojas falsos positivos o falsos negativos), lo cuál nos ayuda en la elección de las pruebas a utilizar para realizar el diagnóstico del paciente.

Esto es sumamente importante debido a que existen pacientes contagiados que cursan asintomáticos durante la enfermedad, por lo que la sensibilidad y especificidad de la prueba es un tema de evaluación, a pesar de que no se recomiendan en este tipo de pacientes, son útiles por ser rápidas, muchas veces utilizadas por disposiciones o requisitos de citas médicas o de viajeros, anteriormente explicado. Además de que cuentan como pruebas diagnósticas en grupo de personas de contacto de un positivo, epidemiológicamente utilizado para aislar casos, donde la persona no manifiesta síntomas, pero al ser contacto estrecho se incluye en el estudio, *"En entornos cerrados (como residencias), los contactos asintomáticos con exposición de bajo riesgo se pueden analizar mediante una prueba rápida de antígenos."*

FIGURA NO 3.
Representación esquemática direccional de las fórmulas para calcular la sensibilidad la especificidad el valor predictivo positivo VPP y el valor predictivo negativo VPN

También se puede decir que:

$$Sensibilidad = \frac{VP}{VP+FN} \qquad Especificidad = \frac{VN}{VN+FP}$$

Los conceptos de sensibilidad y especificidad permiten, por lo tanto, valorar la validez de una prueba diagnóstica. Sin embargo, carecen de utilidad en la práctica clínica. Tanto la sensibilidad como la especificidad proporcionan información acerca de la probabilidad de obtener un resultado concreto (positivo o negativo) en función de la verdadera condición del enfermo con respecto a la enfermedad.(Pita Fernández, S., Pértegas Díaz, S., 2010, p. 1).

MATERIALES Y MÉTODOS

El tipo de investigación descriptiva fue de tipo documental y buscó determinar la importancia de la utilización de las pruebas rápidas antigénicas para el diagnóstico de Covid-19 durante la pandemia; dado que le procedimiento implica el rastreo, organización, sistematización y análisis de un conjunto de documentos electrónicos sobre el tema en el periodo comprendido entre el 2019 y el 2021.

Se hizo uso de material bibliográfico y de bases de datos libres y suscritos, incluidas Google académico, PubMed.gov, Science Direct, Lilac, y Science. Gov.

Como criterios de búsqueda se incluyeron los siguientes descriptores de la ciencia de la salud (DeCS) *"Pruebas de antígeno", "SARS-COV-2", "Covid-19", y Medical Subject Headings (MeSH) Antigen test" "antígeno", "Covid-19 Antigen rapid testing" "COVID-19 Serological Testing"* ; estos descriptores fueron combinados de diversas formas al momento de realizar la búsqueda con el fin de ampliar los criterios de búsqueda .En efecto se utilizó de los operadores booleanos utilizados fueron de intersección (AND), para establecer las operaciones lógicas entre los conceptos y (OR) para recuperar documentos donde aparezca uno, otro o al menos uno de los argumentos. Además, se utilizó el gestor Zotero.

Algunas de fórmulas utilizadas en ingles tenemos con mayores artículos encontrados:

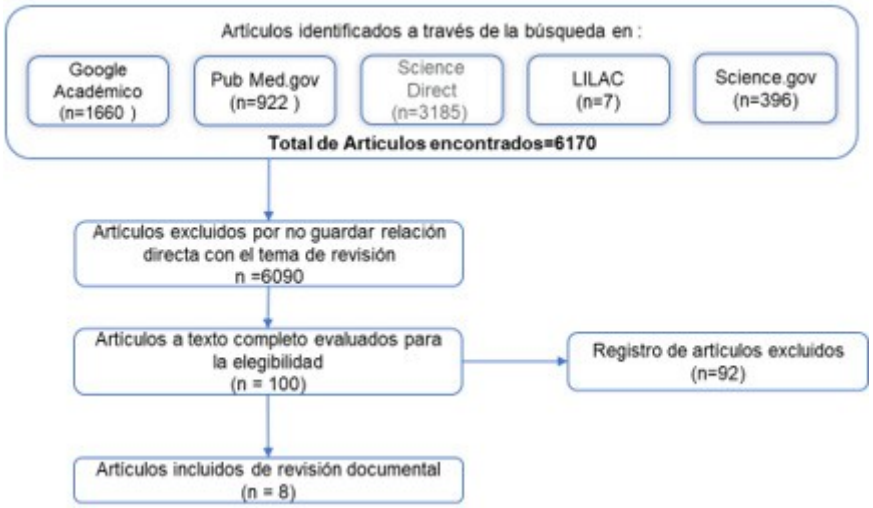
- ("COVID-19 Serological Testing"[Mesh]) AND "SARS-CoV-2"[Mesh])
- ("COVID-19 antigen rapid testing"[Mesh]) AND "SARS-CoV-2"[Mesh]) Otras en español
- "Pruebas de antígeno AND SARS-COV-2"

Se establecen los criterios de inclusión entre ellos 1) Artículos originales; 2) idioma inglés y español; 3) tiempo de marzo 2019 a mayo 2021; 4) tópico de revisión: COVID-19 y pruebas rápidas de antígenos.

Primero, se realizó la búsqueda de documentos, en distintas bases de datos; identificándose 6,170 artículos, luego en el primer filtrado se excluyeron 6090 artículos, porque no guardaba relación directa al tema de revisión dándose una preseleccionaron 100 artículos. Para la organización de los documentos, se creó una tabla de análisis y síntesis en Excel con las siguientes categorías: Autor, Revista, Titulo, objetivo, Muestra, sensibilidad, especificidad y utilización en la pandemia; y poder realizar una comparación e identificar hallazgos comunes en los diferentes estudios.

Una vez organizada la información, se agruparon los documentos mediante dos núcleos temáticos: Sensibilidad, Especificidad y utilización en la Pandemia; se seleccionaron 8 artículos y se excluyó 92 para posteriormente realizar un análisis de los núcleos temáticos identificando los problemas, metodologías, instrumentos, resultados, definiendo lo más relevante y describiendo los aspectos comunes y divergentes entre los documentos seleccionados.

DIAGRAMA 1:
Estrategias de búsqueda



Fuente: elaboración propia

Para la revisión y selección de los estudios, después de identificar y eliminar los estudios duplicados y comprobar los artículos que tenían pertinencia en el tema abordado, fueron eliminados los que no cumplían con este criterio, de los artículos restantes se realizó una clasificación aplicando una matriz para extraer datos relevantes y proceder a la selección según los núcleos temáticos a analizar.

Para el análisis de resultados se realizó una evaluación critica de 8 estudios incluidos, a través de un análisis temático del contenido, discusión de los resultados obtenido; se establecieron comparaciones, para presentar resultados de la presente revisión.

En esta revisión, se encontraron 100 artículos en el primer filtrado; luego se aplicó el segundo filtrado como se mencionó anteriormente donde 92 no cumple con los criterios de Inclusión y se seleccionaron 8 documentos para realizar el análisis.

Finalmente, se procedió a un análisis de los resultados mostrados en la tabla 1 y las conclusiones.

En los aspectos éticos, aceptamos cumplir con los principios éticos y morales que debe regir el estudio de revisión documental y por tal motivo se solicitó exención al comité de ética por considerarse un estudio sin participantes humanos.

RESULTADOS

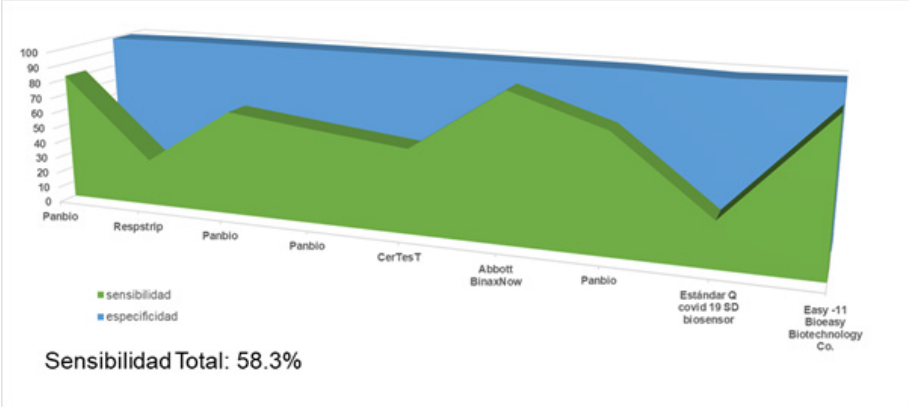
Para facilitar el análisis de los artículos seleccionados, incluidos en la revisión, se presenta una matriz de discusión de resultados, reflejada en el Tabla N°1

Tabla N°1. Matriz de Discusión de Resultados

TABLA N°1
Matriz de Discusión de Resultados

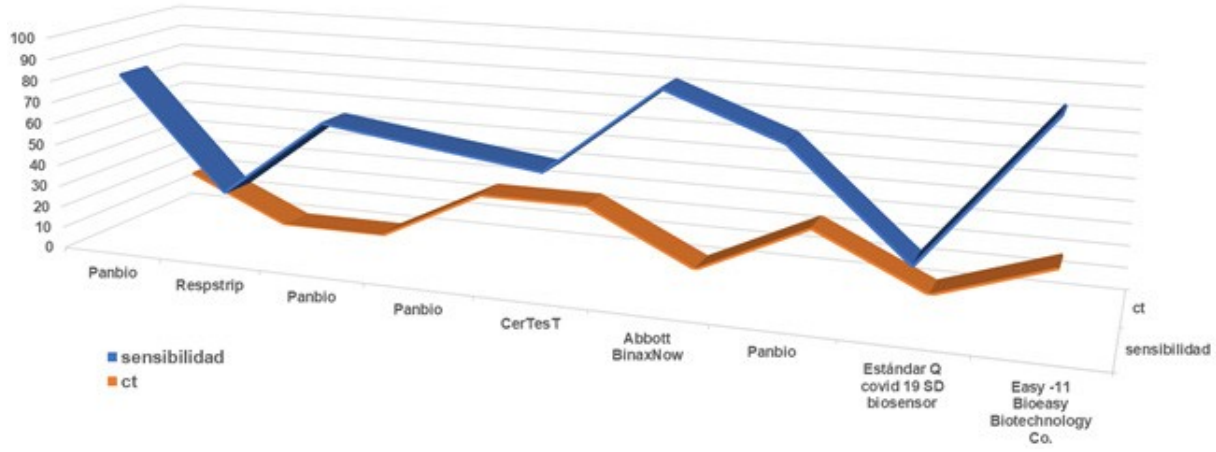
País	Población	Prueba	Sensibilidad	Especificidad	Utilidad en la Pandemia
Bahrein	4183	Panbio	82.1%	99.1%	Sala sintomática del Centro nacional de pruebas en el centro de exposiciones
Bélgica	774	Respstrip	30%	100%	Hospital de 550 camas, con un laboratorio sin acceso a métodos moleculares
Chile	1453	Easy -11 Bioeasy Biotechnology Co.	93.9%	100%	Centro Médico privado en Santiago
Francia	692	Panbio Sintomático Asintomáticos	66.7% 36.4 %	100%	Instalación de detección en la Universidad de Burdeos
España	320	Panbio	60%	100%	Hospital Universitario Príncipe de Asturias y Centros de Atención Primaria asociados
		CerTesT	53.5%	100%	
Estados Unidos	878	Abbott BinaxNow	93.3%	99.9%	Plaza pública entre un punto de intersección del sistema del metro para toda el área de la bahía
Noruega	4,857	Panbio	74.4%	99.9	Estación de prueba Aker
Suiza	116	Estándar Q covid 19 SD biosensor	28,6%,	98,2%	pacientes fueron evaluados al ser admitidos en un Hospital comunitario de 250 camas en Morges, Suiza.

Fuente: Elaboración propia (2021)



GRÁFICA N°1.
Comparación de Sensibilidad y Especificidad de las Pruebas Evaluadas
Fuente: Elaboración propia (2021)

GRAFICA N°2.
Valores predictivos según tipo de prueba y muestra



Fuente: Elaboración propia (2021)

TABLA N° 2.
Valores predictivos según tipo de prueba y muestra

Tipo de Muestra	Valores Predictivos
Inmunocromatográfia	
Nasal	VPP = 95.3% VPN = 96.3%
Nasofaríngeas	VPP = 100% VPP = 100% y VPN = 97.1 varia si son sinto- máticos o asintomáticos VPP = 50% solo sintomáticos
Frotis de garganta y nasofaríngeo	VPP = 98.4% y VPN = 98.3
Inmunoensayo de fluorescencia	
Nasofaríngeo y orofaríngeo	Valor predictivo calculado de sensibilidad VPP = 100% y especificidad VPN = 99.4
Inmunocromatográfia, escaneado tarjeta posterior cuantificación bandas	
Nasal	No presento tablas solo graficas

Fuente: Elaboración propia (2021)

Fuente: Elaboración propia (2021)

DISCUSIÓN

La Organización Mundial de la Salud establece que la sensibilidad mínima aceptada para la PDR debe ser ≥80% y una especificidad de ≤97 en comparación con el ensayo de PCR. (OMS. 2020. s/f, pp. 1–9)

Las pruebas de amplificación de ácido nucleico en muestras del tracto respiratorio superior (hisopos nasales o nasofaríngeos) presentan una sensibilidad muy variable y una especificidad muy alta.

Las pruebas de antígeno rápido funcionan bien en pacientes con cargas virales altas, (valores de Ct ≤25 o >106 copias de virus genómico / ml) que suelen aparecer en las fases presintomáticas (1-3 días antes del

inicio de los síntomas) y sintomáticas tempranas de la enfermedad (dentro de los primeros 5-7 días de la enfermedad). (OMS 2020, s/f, pp. 1–9)

En los 8 documentos seleccionados la sensibilidad obtenida varió de acuerdo a la población que fue aplicada, ya sea sintomáticos o asintomáticos, del intervalo de tiempo entre los primeros síntomas y la toma de muestra varió según protocolo desarrollado por cada país.

El virus se aísla fácilmente si las muestras son tomadas durante la primera semana de síntomas, con mejor aislamiento en las muestras de esputo y disminuye después del octavo día.(Wölfel et al., 2020, pp. 465–469). En la mayoría de los estudios seleccionados se priorizó la elección de la población sintomática que contaba con menos de 5 días de inicio de síntomas.

Según la Tabla N°1, las pruebas que presentaron mayor sensibilidad fueron: Easy -11 Bioeasy Biotechnology Co., Abbott BinaxNow y Panbio; con sensibilidades de 93.9%, 93.3% y 82.1 % respectivamente.

La sensibilidad promedio de las PDR, evaluadas en este estudio es de 58.3 %.

Encontramos resultados interesantes como el de Panbio y Binaxnow cuya sensibilidad fue igualmente sensibles tanto en asintomáticos como sintomáticos, inclusive se utilizó un sólo hispo para las PDR y las RT-PCR, en contraparte la prueba Estándar Q covid 19 SD biosensor, mostro una sensibilidad al ser aplicada en pacientes asintomáticos.

El Ct, del inglés cycle threshold, equivale al número de ciclos necesarios para que cada curva alcance un umbral en la señal de fluorescencia. La comparación en los Ct entre las muestras permite calcular la diferencia en la cantidad inicial de las moléculas del ADN o ADNc específico que se desea evaluar, ya que mientras mayor cantidad del ADN blanco haya en una muestra, menor el número de ciclos (Ct) que se requiere para alcanzar este umbral.

(PCR-en-tiempo-real.pdf, s/f, pp. 175–201). Con respecto al Ct, pudimos confirmar que existe una estrecha relación entre el Ct y los valores de sensibilidad, como podemos observar en la Grafica N°1, para prueba de Abbott BinaxNow, Easy -11 Bioeasy Biotechnology Co. y Panbio.

De momento hay pocos estudios que validan el uso del Ct, para guiar el manejo de pacientes, los valores bajos pueden estar asociados con peores diagnósticos, pero son necesarios evaluar más estudios al respecto. Como en un estudio realizado en Noruega donde pacientes con valores menores de Ct de 30, tuvieron resultados negativos en las pruebas rápidas. (Landaas et al., 2021, pp. 1–5).

En este estudio obtuvimos valores predictivos entre 50 -100 %,como podemos observar en la tabla N °2, para diferentes tipos de muestras y distintas metodologías, en su mayoría obtuvieron valores predictivos dentro del estándar, ya que la población tamizada fue sintomática y asintomática; sin embargo en el estudio donde se utilizó la prueba de Estándar Q COVID 19 SD biosensor, el valor predictivo fue inferior, porque sólo se tamizó la población sintomática; la prevalencia afecta directamente la valoración de los valores predictivos de la pruebas, dentro de los estudios seleccionados, no se evidenció los cálculos para la determinación de estos valores.

Según Dinnes, las prevalencia influirá en los falsos positivos y falsos negativos de las PDR, donde podemos obtener resultados tan dispares, como con prevalencias de 0.5 y valores predictivos resultante entre 11% y 28%, dando resultados falsos positivos en proporción 7 de cada 10 y 9 de cada 10 respectivamente(Dinnes et al., 2021, pp. 1–412) ,Lo que impactaría negativamente en la confiablidad de los resultados aunado al perjuicio a la población atendida.

A pesar, de lo que sostiene la literatura se obtuvieron sensibilidades aceptables, independiente del lugar de toma de muestra ya fuera nasofaríngea como recomiendan diversos estudios o nasales, lo que ofrece una ventaja en los pacientes pediátricos y aquellos que presenten alguno tipo de padecimiento previo en las vías aéreas superiores.

Este estudio tiene la fortaleza que incluyeron variables de distintos países, técnicas y grupos poblacionales variados, dándonos un percepción general de los datos de sensibilidad y especificidad para las PDR y los

factores que pueden afectarla, como limitantes podemos señalar que las mayoría de los estudios carecían de valoraciones estadísticas que nos permitieran realizar cruces de variables, como la prevalencia de la enfermedad, puesto que esta varía según población y se podría estratificar mejor los resultados.

CONCLUSIONES

En base al análisis de los diferentes documentos podemos inferir que el PDR es una herramienta de mucha utilidad en el manejo de la pandemia, sin embargo, la efectividad y confiablidad del resultado va depender de diferentes factores como: la prontitud de la toma de la muestra al inicio de los síntomas, la técnica utilizada y los valores de carga viral que presente el paciente.

El sistema de salud, deben tomar en cuenta dichos factores a la hora de seleccionar y aplicar estas pruebas en la población a tamizar, lo que impactará en el control de la pandemia en los distintos países en beneficio de la población, a nivel del ámbito de Salud y aspectos económicos que afectan a la población por este evento de salud publica.

La fortaleza de este enfoque, es el conocimiento basado en la experiencia y el conocimiento en las diferencias analíticas que dan lugar a una interpretación clínica de los resultados.

Declaración de intereses en competencia

Los autores declaran que no tienen intereses económicos en competencia o relaciones personales conocidas que puedan haber influido en el trabajo informado en este documento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aguilar Ramírez, P., Enriquez Valencia, Y., Quiroz Carrillo, C., Valencia Ayala, E., de León Delgado, J., & Pareja Cruz, A. (2020). Pruebas diagnósticas para la COVID-19: La importancia del antes y el después. Horizonte Médico (Lima), 20(2). https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.14

Almonacid Urrego, C. C., Giratá Pedraza, M. V., Salcedo Pretelt, I., & Almonacid Urrego, I. C. (2020). Papel de las pruebas rápidas (POCT) en el diagnóstico del SARS-COV-2, agente causal de COVID-19. Nova, 18(35), 43–52. https://doi.org/10.22490/24629448.4185

Chamorro, M. J. M., & Onoda, M. (2020). Pruebas diagnósticas de SARS-CoV-2. 9.

Dinnes, J., Deeks, J. J., Berhane, S., Taylor, M., Adriano, A., Davenport, C., Dittrich, S., Emperador, D., Takwoingi, Y., Cunningham, J., Beese, S., Domen, J., Dretzke, J., Ferrante di Ruffano, L., Harris, I. M., Price, M. J., Taylor-Phillips, S., Hooft, L., Leeflang, M. M., … Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. (2021). Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Cochrane Database of Systematic Reviews. https://doi.org/10.1002/14651858.CD013705.pub2

Gámiz, F., Sampedro, C., Navarro, C., Salazar, N., Donetti, L., Márquez, C., Luis, J., Medina, C., & Galdón, J. C. (2020). Detection of COVID-19 disease using graphene- based biosensors. 10.

García, C. D., Arias, J. V., & Marval, L. E. (s/f). PRUEBAS ANTIGÉNICAS EN LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE COVID-19. 23, 16.

Landaas, E. T., Storm, M. L., Tollånes, M. C., Barlinn, R., Kran, A.-M. B., Bragstad, K., Christensen, A., & Andreassen, T. (2021). Diagnostic performance of a SARS- CoV-2 rapid antigen test in a large, Norwegian cohort. Journal of Clinical Virology, 137, 104789. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104789

Mojica-Crespo, R., & Morales-Crespo, M. M. (2020). Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: Una revisión. Medicina de Familia. SEMERGEN, 46, 65–77. https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.05.010

Muñoz, W. A., Fuentes, D. B., & Urzúa, M. J. F. (2021). Rol de los laboratorios públicos en el diagnóstico SARS-CoV-2 en la pandemia de COVID-19: Experiencia, desafíos y oportunidades. Revista Chilena de Infectología, 38(2), Article 2. https://www.revinf.cl/index.php/revinf/article/view/1051NCoVsitrep30Jan2020-eng.pdf.

(s/f). Recuperado el 7 de julio de 2021, de https:// apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330775/nCoVsitrep30Jan2020-eng. pdf?sequence=1&isAllowed=y

OMS. (2020). Consejos sobre el uso de pruebas de inmunodiagnóstico en el lugar de atención para COVID-19 [Informativa]. Consejos sobre el uso de pruebas de inmunodiagnóstico en el lugar de atención para COVID-19. https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19

OPS (2020). Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección por el virus responsable de la COVID-19. OPSIMSPHECOVID-19200038_spa.pdf. (s/f). Recuperado el 9 de noviembre de 2021, de https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52471/OPSIMSPHECOVID-19200038_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

PCR-en-tiempo-real.pdf. (s/f). Recuperado el 5 de julio de 2021, de https://www.researchgate.net/profile/Martha-Eugenia-Ruiz-Tachiquin/publication/259042551_PCR_en_tiempo_real/links/53d119740cf2fd75bc5d725e/PCR-en-tiempo-real.pdf

Pita Fernández, S., Pértegas Díaz, S. (2010, diciembre 7). Pruebas diagnósticas: Sensibilidad y especificidad. [Guías Clínicas]. Pruebas diagnósticas: Sensibilidad y especificidad. https://www.fisterra.com/mbe/investiga/pruebas_diagnosticas/pruebas_diagnosticas.asp

R&D Blue Print. (2021). Rastreador de vacunas COVID-19 y paisaje. World Health Organization. https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines

Valencia Portillo, R. T., Amorín Uscata, B., Gonzales-Zubiate, F. A., Juscamaita Medina, K., Sevillano, O. R., & Ramos-Sanchez, E. M. (2020). Pruebas rápidas para COVID-19, la mejor alternativa para Ecuador. Bionatura, 5(3), 1280–1283. https://doi.org/10.21931/RB/2020.05.03.21

WHO (2020). Detección de antígenos para el diagnóstico de la infección por el SARS-CoV-2 mediante inmunoanálisis rápidos: orientaciones provisionales. WHO-2019-nCoV-Antigen_Detection-2020.1-spa.pdf. (s/f-b). Recuperado el 7 de julio de 2021, de https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336028/WHO-2019-nCoV-Antigen_Detection-2020.1-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

WHO (2020). Diagnostic testing for SARS-CoV-2. WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.6-eng.pdf. (s/f). Recuperado el 7 de julio de 2021, de https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334254/WHO-2019-nCoV- laboratory-2020.6-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., Niemeyer, D., Jones, T. C., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirglmaier, K., Drosten, C., & Wendtner, C. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature, 581(7809), 465–469. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x