

Validación Secundaria y verificación del desempeño de la prueba rápida “COVID-19 IgG/IgM RAPID TEST DEVICE”

Se realizó el análisis de exactitud y concordancia diagnóstica de la prueba rápida “COVID-19 IgG/IgM RAPID TEST DEVIO” frente al estándar de referencia RT-PCR (Diagnostic detection of 2019-nCoV by real-time RT-PCR Charité Virology, Berlin, Germany), en un total de 311 muestras que incluyeron: 120 muestras de sueros negativos históricos, 120 muestras de suero negativos por RT-PCR, 37 muestras de suero de pacientes asintomáticos con pruebas de RT-PCR positiva y 34 muestras de suero de pacientes sintomáticos con pruebas de RT-PCR positiva. Tabla 1

Del un total de 191 muestras evaluadas con RT-PCR, 35 muestras fueron positivas para COVID-19 luego de la aplicación de la prueba rápida Basepoint IgM/IgG COVID-19 y 156 muestras fueron clasificados como negativos por la prueba. Tabla 1

Tabla 1. Clasificación diagnóstica de los grupos en estudio

Grupos	RT-PCR n=191	Prueba Rápida		Total
		Positiva	Negativa	
Negativos históricos*	N/A	4	116	120
Negativos COVID-19 confirmado con RT-PCR	120	5	115	120
Asintomáticos RT-PCR Positivos	37	9	28	37
Sintomáticos RT-PCR Positivos	34	21	13	34
Total		39	272	311

*Negativo histórico: Sueros de personas tomados entre 2017-2018 para uso de vigilancia en salud pública u otro fin con autorización para otro tipo de análisis por consentimiento informado.

La validez de criterio divergente, al realizar evaluación con los sueros históricos de antes de la pandemia, fue calculada en 96.66% (IC95% 91.7 - 99%) (116/120).

Adicionalmente del total de muestras de pacientes sintomáticos con RT-PCR positiva (n=34), 21 muestras fueron clasificadas por la prueba rápida como positivas y 13 como negativas. Tabla 2

Tabla 2. Clasificación diagnóstica del grupo de sintomáticos

Sintomáticos RT-PCR Positivos	Rt-PCR	Prueba Rápida	
		Positiva	Negativa
8 días de inicio de síntomas	15	2	13
≥ 11 días de inicio de síntomas	19	19	0
Total	34	21	13

A partir del análisis se obtuvieron los siguientes datos de exactitud:

Tabla 3. Resultados de exactitud diagnóstica y concordancia de la prueba rápida Basepoint IgM/IgG frente a RT-PCR para COVID-19. Utilidad y recomendaciones para su uso de acuerdo a escenarios de aplicación de la prueba.

Escenarios	Descripción	N	Sen	Esp	Exactitud	LR+	LR-	Kappa	Recomendación	Utilidad para escenario
Escenario 1	Prueba aplicada a población sintomática y asintomática independientemente del inicio de síntomas o exposición	191	42.25%	95.83%	79.76%	10.14	0.60	0.425	La prueba es adecuada para descartar la presencia de anticuerpos, cuando estos no están presentes en suero, y su capacidad de confirmar casos cuando no se tiene claridad sobre el inicio de síntomas ni de la exposición es baja	No se recomienda
Escenario 2	Prueba aplicada a población sintomática independientemente del inicio de síntomas o exposición	154	61.76%	95.83%	85.61%	14.82	0.40	0.629	La prueba es adecuada para descartar la presencia de anticuerpos, cuando estos no están presentes en suero, y su capacidad de confirmar casos cuando no se tiene claridad sobre el inicio de síntomas es moderada	Se recomienda su uso combinado con RT-PCR
Escenario 2.a	Prueba aplicada a población sintomática (8 días después de inicio síntomas)	135	13.33%	95.83%	71.08%	3.20	0.90	0.120	La prueba es adecuada para descartar la presencia de anticuerpos, cuando estos no están presentes en suero, sin embargo, aún al día 8 de síntomas, no fue efectiva en confirmar casos. Sensibilidad muy baja	No se recomienda*
Escenario 2.b:	Prueba aplicada a población sintomática (≥ 11 días después de inicio síntomas)	139	100.00%	95.83%	97.08%	24.00	0.00	0.863	La prueba fue sensible y específica para detectar confirmar casos y para descartar casos. Sensibilidad y especificidad alta	Se recomienda**



Escenario 3	Prueba aplicada a población asintomática independiente del tiempo de exposición	157	24.32%	95.83%	74.38%	5.84	0.79	0.257	La prueba es adecuada para descartar la presencia de anticuerpos, cuando estos no están presentes en suero, y su capacidad de confirmar casos cuando no se tiene claridad sobre la exposición es baja	No se recomienda
Escenario 4	Prueba aplicada a población asintomática y sintomática independiente del tiempo de exposición o síntomas (incluyendo sueros históricos)	311	42.25%	96.25%	80.05%	11.27	0.60	0.458	La prueba es adecuada para descartar la presencia de anticuerpos, cuando estos no están presentes en suero, y su capacidad de confirmar casos cuando no se tiene claridad sobre el inicio de síntomas ni de la exposición es baja	No se recomienda
Escenario 5	Prueba aplicada a población sintomática independientemente del tiempo a la exposición o síntomas (incluyendo sueros históricos)	274	61.76%	96.25%	85.90%	16.47	0.40	0.611	La prueba es adecuada para descartar la presencia de anticuerpos, cuando estos no están presentes en suero, y su capacidad de confirmar casos cuando no se tiene claridad sobre el inicio de síntomas es moderada	Se recomienda su uso combinado con RT-PCR
Escenario 5.a	Prueba aplicada a población sintomática (8 días después de inicio de síntomas). (incluyendo sueros históricos)	255	13.33%	96.25%	71.38%	3.56	0.90	0.110	La prueba es adecuada para descartar la presencia de anticuerpos, cuando estos no están presentes en suero, sin embargo, aún al día 8 de síntomas, no fue efectiva en confirmar casos. Sensibilidad muy baja	No se recomienda



Escenario 5.b	Prueba aplicada a población sintomática (≥ 11 días después de inicio síntomas). (incluyendo sueros históricos)	259	100.00%	96.25%	97.37%	26.67	0.00	0.79	La prueba fue sensible y específica para detectar confirmar casos y para descartar casos. Sensibilidad y especificidad alta	Se recomienda
Escenario 6:	Prueba aplicada a población asintomática independiente del tiempo de exposición (incluyendo sueros históricos)	277	24.32%	96.25%	74.67%	6.49	0.79	0.263	La prueba es adecuada para descartar la presencia de anticuerpos, cuando estos no están presentes en suero, y su capacidad de confirmar casos cuando no se tiene claridad sobre la exposición es baja	No se recomienda
LR+: Razón de verosimilitud positiva	Sen: Sensibilidad, Esp: Especificidad, *Probable no circulación de anticuerpos en sangre. Coincide con la literatura sobre generación de anticuerpos posterior al día 9, con mejor rendimiento después del día 14; **Probable circulación de anticuerpos en sangre, por lo que su detección es recomendable									
LR-: Razón de verosimilitud Negativa										

Discusión

En este estudio se logró demostrar la validez y concordancia diagnóstica de la prueba rápida IgM/IgG Basepoint para el diagnóstico de COVID 19, específicamente en población sintomática siempre y cuando la muestra sea tomada luego de los 11 días de inicio de síntomas. El uso de la misma en pacientes sintomáticos y asintomáticos sin reconocimiento de los días desde la exposición, no mostró adecuados resultados, y la sensibilidad fue baja a muy baja. En todos los casos la prueba demostró una alta especificidad, sin embargo, esta debe ser interpretada adecuadamente en el contexto de circulación o ausencia de anticuerpos en sangre, puesto que, si su toma ocurre antes del periodo de presencia total de IgM/IgG, el riesgo de falsos negativos es elevado.

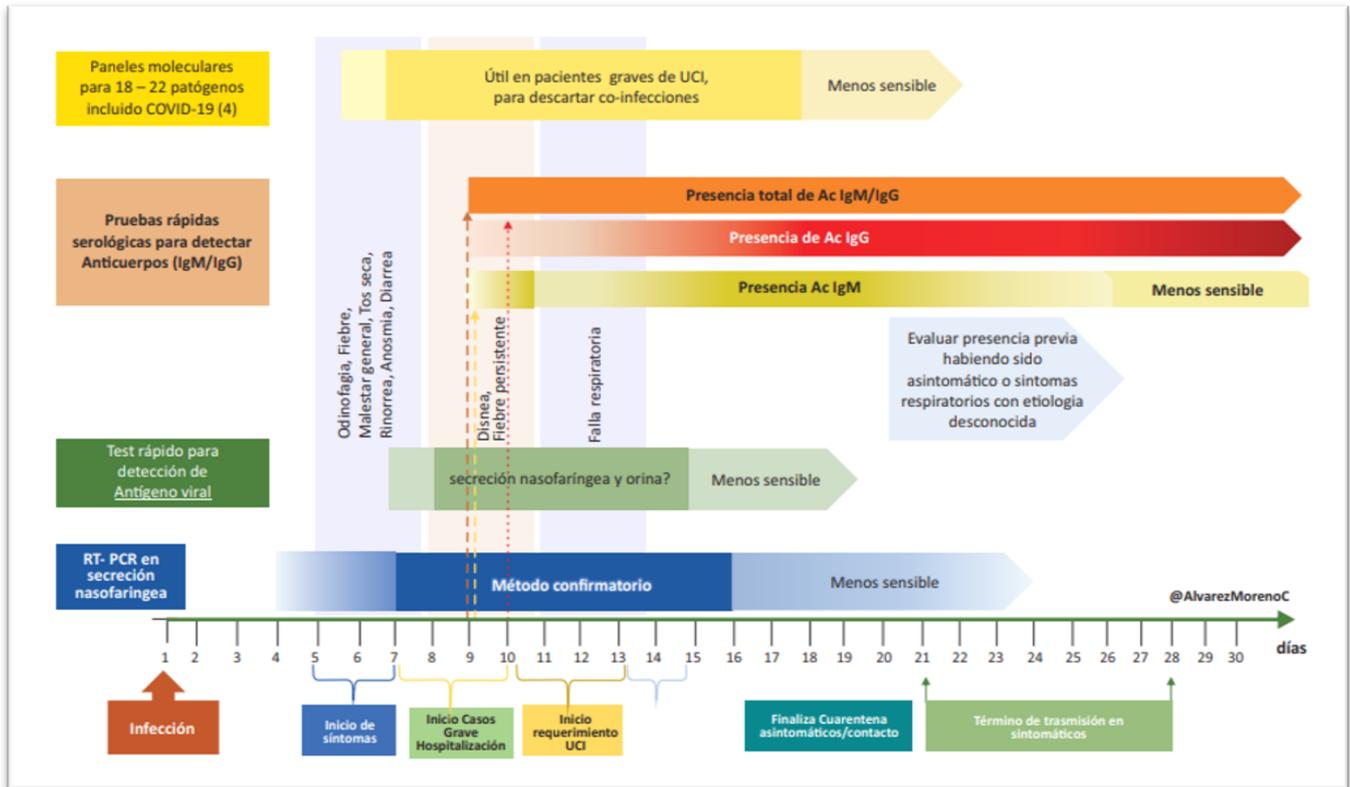
Es cada vez más frecuente el uso de pruebas rápidas en el escenario de la pandemia COVID 19. Estas pruebas se dividen en pruebas rápidas moleculares y pruebas rápidas serológicas. Estas últimas han generado expectativa sobre su rendimiento diagnóstico, y su uso se hace a nivel mundial con mayor frecuencia.

La aplicación de pruebas alternativas a las pruebas moleculares RT-PCR para uso poblacional, es recomendada para separar individuos ya expuestos a la infección que han tenido presentaciones asintomáticas o leves, para considerarlos como no susceptibles y priorizar su retorno a actividades laborales en comunidad que pueden ser consideradas de alto riesgo para adquirir la infección por el contacto repetido con otras personas (1).

Las pruebas serológicas permiten la identificación de anticuerpos contra antígenos del virus como la nucleoproteína y la proteína S (spike) a partir de la respuesta inmunológica del individuo, son útiles para evaluar la seroprevalencia de enfermedades infecciosas de manera retrospectiva tras las fases epidémicas iniciales (1-3). Esto se confirma con los hallazgos de este estudio, en los que se demuestra que es posible lograr una adecuada clasificación de sujetos sintomáticos y asintomáticos por COVID, pero se insiste en los tiempos desde la exposición o inicio de síntomas para que el rendimiento de la prueba sea adecuado.

Recientemente se ha publicado en la literatura el comportamiento de la generación de anticuerpos para SARS CoV-2 considerando los datos disponibles hasta hoy (ver figura 1). A partir del mismo, se puede concluir que la presencia total de IgM/IgG en sangre ocurre a partir del día 9 después del inicio de síntomas o de iniciada la infección.

Figura 1. Historia Viral e inmunológica de la infección SARS-CoV-2/ Covid -19



Fuente: Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de atención en salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en evidencia.

Conclusiones y recomendaciones

1. La prueba en estudio demostró ser sensible y específica en pacientes sintomáticos con 11 o más días después de inicio de los mismos. La concordancia entre métodos diagnósticos IgG/IgM frente a RT-PCR en este escenario fue casi perfecto, para clasificación de pacientes COVID positivo y negativos.
2. No se recomienda el uso de la prueba en los pacientes sintomáticos o asintomáticos que tenga menos de 9 días desde el inicio de síntomas o contacto cercano con casos confirmados de SARS CoV2-COVID 19, dado el alto riesgo de falsos negativos.

3. Otros escenarios específicos con sus resultados y recomendación respectiva, se encuentran en la tabla 3.

Referencias

1. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Disponible en <https://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/853/905>
2. Long Q, Deng H, Chen J, Hu J, Liu B, Liao P, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice. medRxiv. 2020 Mar 20;2020.03.18.20038018.
3. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clin Infect Dis. 2020 Mar 21;

Responsales

Kelly Estrada Orozco. MD MSC Epidemiología Clínica. PhDc, Coordinadora de la Unidad de Síntesis de Evidencia. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud

Adriana Robayo. MD Esp Nefrología. Directora Ejecutiva. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud

Adriana Arévalo. Bac, MSc en Microbiología. Grupo de Parasitología. Subdirección de Investigación Científica y Tecnológica del Instituto Nacional de Salud

Gabriela Zabaleta. Bac, Micro Ind, Candidata a magister en Epidemiología. Grupo de Microbiología. Subdirección de Investigación Científica y Tecnológica del Instituto Nacional de Salud

Marcela Mercado Reyes. Bac, MS Epidemiología Clínica. Directora de Investigación en Salud Pública (E) Instituto Nacional de Salud.

Pruebas realizadas por:

Lida Muños Galindo. Bacteriologa y laboratorista clínico. Especialista en Epidemiología. Grupo de Parasitología. Subdirección de Investigación Científica y Tecnológica del Instituto Nacional de Salud

Vivian Vanesa Rubio. Bacteriologa y laboratorista clínico. MSc en Ciencias. Grupo de Micobacterias. Subdirección de Investigación Científica y Tecnológica del Instituto Nacional de Salud.