



**CONSEJO
DENTISTAS**
ORGANIZACIÓN COLEGIAL
DE DENTISTAS
DE ESPAÑA

TEST COVID-19 SU EVOLUCIÓN FIABILIDAD, UTILIDAD Y LIMITACIONES

**UNA ACTUALIZACIÓN
BASADA EN LA
EVIDENCIA DISPONIBLE**

COVID-19



NOVIEMBRE 2020

CONSEJO GENERAL DE DENTISTAS
WWW.CONSEJODENTISTAS.ES



ÍNDICE

Introducción	2
Breve historia de la evolución de los test COVID-19.....	3
La fiabilidad de los test COVID-19	5
Los test de primera generación	6
PCR:	6
Test rápidos y de antígenos.....	6
Test de anticuerpos	7
Resumen test primera generación	7
Los test de segunda generación	7
PCR:	8
Test rápidos de antígenos.....	9
Test de anticuerpos	10
Resumen test segunda generación	10
Utilidad y limitaciones de los test COVID-19	11
¿Qué test usar y para qué?	14



Introducción

Desde la aparición del virus SARS-CoV-2 y la subsiguiente pandemia COVID-19 a principios de este año 2020, se han venido realizando ingentes esfuerzos en varios campos. Por una parte, para entender mejor el cuadro clínico de la enfermedad, detectar los signos precoces y de riesgo, e intentar optimizar el manejo terapéutico de los pacientes afectados, fundamentalmente, de aquellos que requieren de cuidados hospitalarios o intensivos. Paralelamente, se están desarrollando vacunas de todo tipo, así como terapias de anticuerpos monoclonales, con ensayos clínicos muy avanzados (algunos en fase 3). Con la identificación y secuenciación del virus a finales de diciembre del 2019, se produjo una auténtica cascada de desarrollo y aparición en el mercado de test diagnósticos muy diversos en un intento de identificar cuanto antes a los pacientes infectados.

Teniendo en cuenta la constante aparición de nuevos test diagnósticos frente a la COVID-19, debido al rápido progreso tecnológico, en el presente Informe Técnico se pretende realizar una revisión actualizada sobre la evolución, fiabilidad, utilidad y limitaciones de estos test, al objeto de facilitar la comprensión de algunos conceptos complejos y proporcionar a los dentistas una herramienta de ayuda para su toma de decisiones.

Debe entenderse este Informe Técnico como un instrumento meramente informativo y actualizable ante la aparición constante de nuevos test e información científica sobre los mismos. Como con el resto de información que ha ido emanando del Consejo General de Dentistas de España, somos conscientes de que los criterios de provisionalidad, humildad y prudencia, también son aplicables al presente informe.



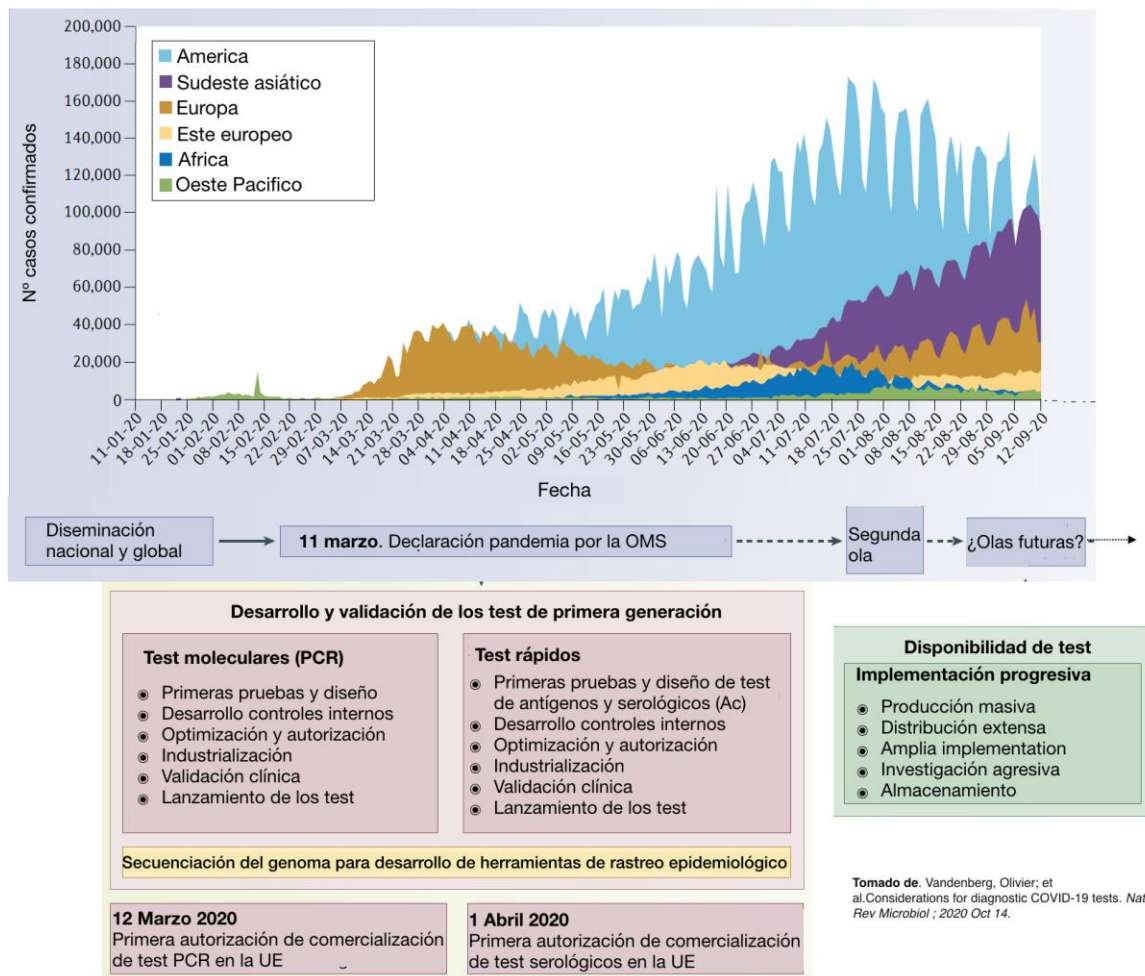
Breve historia de la evolución de los test COVID-19

La historia de la evolución de los test es indisoluble de la evolución de la pandemia COVID-19. En toda pandemia, la caracterización e identificación del agente etiológico, así como el estudio de la respuesta inmunitaria en el huésped, son el punto de partida. Por eso, los test han sido desarrollados con esa doble finalidad: por una parte, aquellos que sirven para diagnosticar la presencia de virus; por otra parte, los que tienen como finalidad conocer la respuesta inmune del huésped. Entre los primeros, la detección del virus puede realizarse mediante cultivo del virus, detectando partículas proteicas virales o detectando mediante amplificación, los ácidos nucleicos del virus, método predominante hasta el presente y denominado test molecular. Para evaluar la respuesta inmune se recurre a los denominados test inmunológicos o serológicos, que normalmente detectan y/o cuantifican la presencia de anticuerpos específicos. Los test diagnósticos pueden utilizarse de varias maneras¹. Pueden usarse para el triaje de individuos sintomáticos en un entorno epidémico o endémico, triaje de individuos presintomáticos en riesgo, como pruebas de confirmación, diagnóstico de individuos sintomáticos, diagnóstico diferencial con otros cuadros, pruebas en pacientes con exposición previa al SARS-CoV-2, vigilancia en sitios de brotes anteriores o potenciales y monitoreo ambiental (escuelas, residencias de mayores, etc.). La finalidad con la que se use determina el tipo y secuencia de pruebas a realizar para optimizar los resultados².

En el siguiente gráfico se muestra la evolución histórica de los test COVID-19 desde el inicio de la pandemia hasta la actualidad.

¹ Vandenberg, Olivier; Martiny, Delphine; Rochas, Olivier; van Belkum, Alex; Kozlakidis, Zisis. Considerations for diagnostic COVID-19 tests. *Nat Rev Microbiol* ; 2020 Oct 14.

² Oh, J. et al. National response to COVID-19 in the Republic of Korea and lessons learned for other countries. *Health Syst. Reform.* 6, e1753464 (2020).



Puede observarse que desde la declaración del estado de alarma en la mayoría de los países europeos, el 12 de marzo, ya se autorizó la primera comercialización de test moleculares PCR. Poco tiempo después, a partir del 1 de abril, se autorizan los test denominados rápidos, tanto de antígenos como de anticuerpos. Todo ello coincidiendo con la primera ola epidémica, por lo que algunos le asignan la denominación de “test de primera generación”. La aparición de la segunda ola epidémica en algunos países, a finales del mes de julio y principios de agosto, generó la “explosión” masiva de nuevos test, así como la implementación amplia de la utilización de los mismos en gran parte de los países europeos, y en otras latitudes. A finales de septiembre, estaban registrados y comercializados más de 250 productos de los denominados “test rápidos” en el mundo. Es importante aclarar que no todos ellos han presentado suficientes datos que avalen su utilidad clínica, fundamentalmente, en lo relativo a sensibilidad y especificidad. En la actualidad, los resultados negativos en cualquiera de estas pruebas no descartan por completo las



infecciones actuales o pasadas debido a posibles resultados falsos negativos³⁻⁴. Si las pruebas de COVID-19 deben ser cuantitativas o cualitativas está sujeto a un debate continuo⁵. Lo que sí está admitido es que los resultados de las pruebas cuantitativas son un requisito previo para la elección de la estrategia de tratamiento de COVID-19, para el seguimiento del tratamiento o para el apoyo de los ensayos de vacunas.

Otro aspecto importante es la vigilancia: los esfuerzos de detección rápidos y continuos dirigidos al reconocimiento temprano, aislamiento y tratamiento de los infectados por el virus⁶. Cuando se ha diagnosticado una infección, generalmente, sobre la base de una combinación de parámetros clínicos (por ejemplo, fiebre, dolor de cabeza, pérdida del olfato y el gusto) y una prueba directa de COVID-19, se inician políticas de rastreos de los contactos estrechos para su evaluación y eventual aislamiento. Más recientemente, la secuenciación metagenómica de nucleótidos de nueva generación también se está utilizando para el diagnóstico en muestras ambientales (como en aguas residuales)⁷.

La fiabilidad de los test COVID-19

Al objeto de intentar ser didácticos y facilitar la lectura, se diferenciarán los análisis de los test de primera generación (de marzo a junio) de aquellos test aparecidos a partir de entonces y que denominaremos de segunda generación. Debido a la ingente y, a veces, contradictoria información disponible, para los análisis se han priorizado los datos procedentes de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Cuando para algún análisis concreto no se dispone aún de este tipo de información prioritaria, se ha recurrido alternativamente a ensayos clínicos controlados, procedentes de fuentes independientes y sin financiación de las compañías comercializadoras de test.

³ Kucirka, L. M., Lauer, S. A., Laeyendecker, O., Boon, D. & Lessler, J. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Ann. Intern. Med.* 173, 262-267 (2020).

⁴ Dellièvre, S. et al. Evaluation of COVID-19 IgG/IgM rapid test from Orient Gene Biotech. *J. Clin. Microbiol.* 58, e01233-20 (2020).

⁵ D'Cruz, R. J., Currier, A. W. & Sampson, V. B. Laboratory testing methods for novel severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Front. Cell Dev. Biol.* 8, 468 (2020).

⁶ Lee, C. Y., Lin, R. T. P., Renia, L. & Ng, L. F. P. Serological approaches for COVID-19: epidemiologic perspective on surveillance and control. *Front. Immunol.* 11, 879 (2020).

⁷ Daughton, C. G. Wastewater surveillance for population-wide Covid-19: the present and future. *Sci. Total Environ.* 736, 139631 (2020).



Los test de primera generación

Se han identificado dos metaanálisis⁸⁻⁹ y una revisión sistemática¹⁰ con información relativa a la fiabilidad de los test de primera generación. Estas publicaciones recogen información relevante sobre varios aspectos de los test, correspondiente al periodo marzo-mayo del 2020. El metaanálisis sobre PCR y test de antígenos recoge los datos de 22 publicaciones mientras el relativo a test de anticuerpos se basa en 57 publicaciones. La revisión sistemática incluye 63 estudios, 38 relativos a test diagnósticos y 25 a test de anticuerpos.

PCR:

- **Sensibilidad:** los resultados del metaanálisis muestran una sensibilidad promedio del **95.2%** (95% CI 86.7% al 98.3%). En el caso de la revisión sistemática, la sensibilidad global se ve reducida al **87.8%** (95% CI 81.5% al 92.2%).
- **Especificidad:** el valor promedio es del **98.9%** (95% CI 97.3% al 99.5%).

Test rápidos y de antígenos

- **Sensibilidad:** el metaanálisis encuentra una muy considerable variabilidad entre los estudios (del 2-90%) con un valor promedio de 56.2% (95% CI 29.5 al 79.8%). La revisión sistemática no aporta datos de esta tipología de test.
- **Especificidad:** valor promedio del 99.5% (95% CI 98.1% al 99.9%).

⁸ 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. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 8.

⁹ 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, Dittrich S, Emperador D, Hooft L, Leeflang MMG, Van den Bruel A. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 6.

¹⁰ Jarrom D, Elston L, Washington J, et al Effectiveness of tests to detect the presence of SARS-CoV-2 virus, and antibodies to SARS-CoV-2, to inform COVID-19 diagnosis: a rapid systematic review. BMJ Evidence-Based Medicine Published Online First: 01 October 2020. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111511



Test de anticuerpos

- **Sensibilidad:** la revisión sistemática realizada sobre los 25 estudios disponibles da unos valores comprendidos entre el 18.4-96.1%, aunque la confirmación por laboratorios clínicos da valores siempre inferiores al 50%. Los resultados del metaanálisis muestran una sensibilidad global que se incrementa conforme transcurre el tiempo desde el inicio de los signos clínicos. Es del 30% en la primera semana, del 72% a los 14 días de signos y del 91.4% a las 3 semanas.
- **Especificidad:** estos valores son menos dispares y se sitúan entre el 89-100%.

Resumen test primera generación

Según a los datos anteriormente expuestos y, a modo de resumen, se desprende que, en relación a los denominados test de primera generación:

- La PCR es, con diferencia, el test que alcanza valores más altos de sensibilidad y especificidad
- Los test de antígenos presentaban una sensibilidad global del 56% y muy variable de un estudio a otro.
- Los test de anticuerpos presentaban una sensibilidad extremadamente variable de un estudio a otro, aunque muy baja (en torno al 50%) cuando se validan con pruebas de laboratorio clínico.
- En todos los test los valores de sensibilidad son muy inferiores a los de especificidad. Esto significa que los test de primera generación detectaban con mayor fiabilidad a los sanos que a los infectados.

Los test de segunda generación

Ha habido un rápido desarrollo de nuevas pruebas, muchas de las cuales se han introducido en el campo clínico sin haber pasado por los procesos de validación preclínica estándar requeridos. Por ello, es probable que el personal sanitario tenga que enfrentarse a la interpretación de pruebas imperfectas que han recibido una validación subóptima¹¹. Es de suma importancia disponer de información de calidad y actualizada a medida que las pruebas continúan evolucionando. Una de las grandes novedades en relación con las recomendaciones de los test COVID-19 es que, a partir del 25 de septiembre, el Ministerio de Sanidad incorpora a los test rápidos de antígenos dentro de la estrategia de detección

¹¹ Stites and Wilen, The Interpretation of SARS-CoV-2 Diagnostic Tests, Med (2020), <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.08.001>



precoz, vigilancia y control de la COVID-19. Esta inclusión se fundamenta en el reconocimiento de la OMS para este tipo de test, siempre y cuando cumplan una serie de condiciones técnicas (como se expondrá más adelante). Los test rápidos de antígenos junto a la PCR pasan a denominarse PDIA (Pruebas Diagnósticas de Infección Activa).

A diferencia de lo que ocurre con los test de primera generación, la información disponible para los nuevos test es, lógicamente, mucho más limitada. En el momento de redactar este Informe Técnico, salvo error u omisión, no se ha podido identificar ningún metaanálisis, pero sí están disponibles dos revisiones sistemáticas sobre la fiabilidad de las pruebas actuales. Se ha recurrido igualmente a la información procedente de una muy reciente revisión¹, así como a ensayos clínicos controlados publicados hasta mediados del mes de noviembre de 2020. Mucha de la valiosa información procede de la experiencia acumulada en la utilización de los diversos test durante el primer periodo pandémico (marzo-junio 2020). Otra, de la comprobación y validación clínica de nuevos test inexistentes en la primera ola.

Un aspecto de enorme relevancia al analizar la situación de los test en este segundo periodo es la tipología de los demandantes de test. Durante la primera ola, debido fundamentalmente a la escasez de test, en todos los países se priorizó la realización de las pruebas en pacientes sintomáticos (con elevada carga viral). A partir de los meses de junio-julio, el número de test realizados ha aumentó exponencialmente, realizándose también a muchos pacientes asintomáticos (con carga viral más reducida) y alterando los valores predictivos de todos los test, incluyendo la RT-PCR.

PCR:

- **Sensibilidad:** los resultados de una revisión sistemática¹² muestran una sensibilidad promedio del **87%** (95% CI 81% al 91%).
- **Especificidad:** el valor promedio sigue siendo alto en torno al **100%**. Resultados aún no confirmados alertan sobre la posibilidad de que vayan detectándose más falsos positivos en algunos tipos de pruebas PCR.

¹² Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D, Simancas-Racines D, et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: a systematic review. medRxiv 2020; published online Aug 13, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20066787> (preprint).



Test rápidos de antígenos

- **Sensibilidad:** en el momento de redactar este informe técnico, solamente 2 test rápidos han sido aprobados por la OMS¹³ al reunir los criterios de fiabilidad exigidos. Para el test SD Biosensor la sensibilidad (por evaluación externa) es del 76.6%¹⁴. Para el test de Abbott no se dispone de estudios de evaluación externa. Los datos procedentes de un estudio realizado por la propia compañía indican una sensibilidad del 93.3%. Sin embargo, un estudio multicéntrico realizado a nivel hospitalario y en residencias de mayores, encuentra una sensibilidad del 79.8% en pacientes con signos de más de 7 días de duración y del 86.7% en aquellos con menos de 7 días de clínica.
- **Especificidad:** para el SD Biosensor es del 99.3% y del 97.9% para el test de Abbott.
- La mayoría de los test rápidos de antígenos han venido basándose en técnicas de inmunocromatografía, con niveles de sensibilidad a veces inaceptables. Más recientemente, se han desarrollado nuevos test más sensibles, basados en biosensores¹⁵. Esta nueva tecnología está siendo aplicada a los nuevos test de antígenos en saliva¹⁶.
- La saliva como novedad en la toma de la muestra: en estos dos últimos meses, han aparecido varios estudios comparando los resultados de PCR con dos tipos de toma de muestras: en saliva o a nivel nasofaríngeo. Un estudio reciente revela que el método de muestra nasofaríngea fue capaz de detectar el 80% de los casos mientras solo se detectó el 68.6% con muestras salivares¹⁷. Por el contrario, un amplio estudio realizado en el aeropuerto de Tokio ¹⁸ en más de 1.900 sujetos muestra una

¹³ WHO. <https://www.who.int/news/item/28-09-2020-global-partnership-to-make-available-120-million-affordable-quality-covid-19-rapid-tests-for-low-and-middle-income-countries>

¹⁴ FIND Evaluation of SD Biosensor. https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2020/09/SDQ-Ag-Public-Report_20200918.pdf

¹⁵ Mavrikou, S.; Moschopoulou, G.; Tsekouras, V.; Kintzios, S. Development of a Portable, Ultra-Rapid and Ultra-Sensitive Cell-Based Biosensor for the Direct Detection of the SARS-CoV-2 S1 Spike Protein Antigen. *Sensors* 2020, 20, 3121.

¹⁶ Mahari S, Roberts A, Shahdeo D, Gandhi S. eCovSens-Ultrasensitive novel in-house built printed circuit board based electrochemical device for rapid detection of nCOVID-19 antigen, a spike protein domain 1 of SARS-CoV-2. *bioRxiv* [Preprint]

¹⁷ Martin Corsten, Libni Eapen, Jonathan Whelan, et al. Salivary Detection of COVID-19. *Annals of Internal Medicine* ; [Epub ahead of print 28 August 2020]. doi:<https://doi.org/10.7326/M20-4738>

¹⁸ Okota I, Shane PY, Okada K, Unoki Y, Yang Y, Inao T, Sakamaki K, Iwasaki S, Hayasaka K, Sugita J, Nishida M, Fujisawa S, Teshima T. Mass screening of asymptomatic persons for SARS-CoV-2 using saliva. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 25;ciaa1388. doi: 10.1093/cid/ciaa1388. Epub ahead of print. PMID: 32976596; PMCID: PMC7543374.



sensibilidad de la PCR con muestra nasofaríngea del 86% elevándose al 92% para las muestras de saliva. La mayoría de los investigadores concuerdan en que la saliva puede ser uno de los grandes hitos en el desarrollo de nuevos test diagnósticos, pero apelan a la prudencia hasta disponer de datos que avalen los resultados preliminares y la validación de los test salivares diagnósticos.

Test de anticuerpos

Los test de anticuerpos de la primera generación, como se ha comentado anteriormente, presentaban una muy baja sensibilidad en los primeros 10 días de la aparición de signos, alcanzado valores altos, exclusivamente, a partir del día 21. Los análisis realizados muestran además que la sensibilidad es más alta conforme lo es la gravedad del cuadro del paciente¹⁹. Estas observaciones han permitido entender mejor el manejo clínico del cuadro y comprender que el tipo de test de anticuerpos, así como la elección del momento en que se realiza la prueba, son factores muy importantes. Asimismo, se han observado deficiencias técnicas en los primeros test de anticuerpos, relacionadas principalmente con problemas de unión de anticuerpos que han podido ser solventadas.

- **Sensibilidad:** la revisión sistemática actualizada²⁰ muestra una sensibilidad muy variable (40-86%) entre los días 7-13 del inicio de signos, del 67-100% entre los días 14-20 del inicio del cuadro y del 78-89% a partir del día 21. Sin embargo, es importante señalar que el tipo de test utilizado influye en los resultados de sensibilidad²¹. Se obtienen mejores valores de sensibilidad a través de las técnicas de ELISA o GLIA, comparativamente a las técnicas de inmunocromatografía (especialmente de las muestras tomadas en sangre capilar)
- **Especificidad:** estos valores se han acercado al 97-100% en los nuevos test de anticuerpos.

Resumen test segunda generación

Según los datos anteriormente expuestos y a modo de resumen se desprende que, en relación con los denominados test de segunda generación:

¹⁹ Jeffrey D. Whitman et al. Test performance evaluation f SARS-CoV-2 assays. medRxiv 2020.04.25.20074856; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.04.25.20074856>

²⁰ La Marca A et al. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. RBMO 2020; 41: 483-499

²¹ Chenxi Li et al. Laboratory diagnosis of coronavirus disease-2019 (COVID-19). Clinica Chimica Acta 2020; 510: 35-46



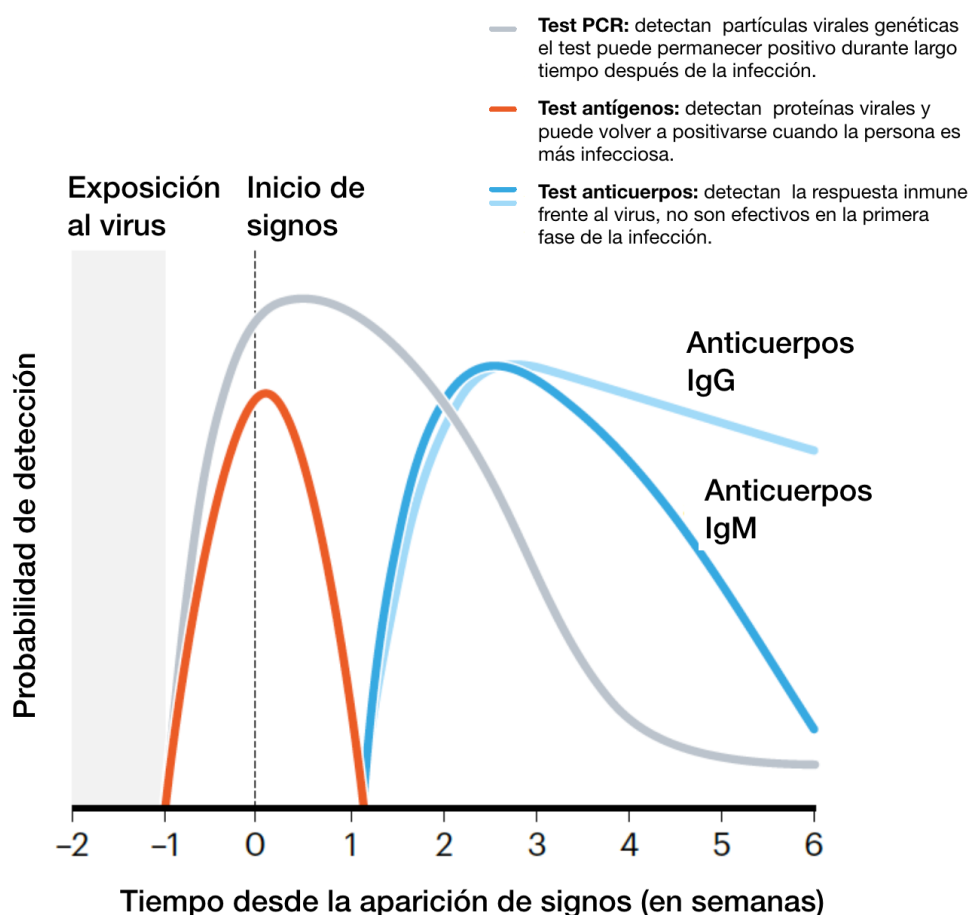
- La PCR, a pesar de las limitaciones mencionadas, continúa siendo la prueba de referencia.
- Los test de antígenos han sido incorporados en los protocolos de detección precoz de la enfermedad al presentar algunos una sensibilidad en torno al 80%, siempre que se realicen en los 7 primeros días de signos clínicos. El desarrollo tecnológico con la incorporación a los test de biosensores (entre otras novedades) está siendo aplicado a nuevos test en saliva, con resultados preliminares prometedores.
- La mejor comprensión del cuadro, así como modificaciones tecnológicas, han permitido una clara optimización de los test de anticuerpos actuales, fundamentalmente, a partir de los 14 días de la aparición de signos. Los resultados continúan siendo mejores para las técnicas de ELISA y GLIA comparativamente a la inmunocromatografía (especialmente si la toma de muestra es de sangre capilar).

Utilidad y limitaciones de los test COVID-19

Los test diagnósticos COVID-19 constituyen en la actualidad uno de los 3 grandes retos en relación a esta pandemia. Como en cualquier otro proceso similar, los objetivos son tres: diagnosticar, prevenir y tratar. Para el primer objetivo, es obvio que la optimización de nuevos test, así como una mejor comprensión de su utilidad y limitaciones, constituyen retos esenciales. Los otros dos pilares, la prevención (mediante vacunas y/o técnicas de inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales) y el tratamiento (mediante antivirales eficaces y una mejor comprensión del cuadro clínico y su evolución) escapan al objetivo del presente Informe Técnico.

En el siguiente gráfico se expresan las probabilidades de detección en función de los diferentes tipos de test y del tiempo transcurrido desde la aparición de síntomas²².

²² Gugliemi G. Fast coronavirus test are coming. Nature, 2020; 585:496-498



Tomado de: Guglielmi G. Fast coronavirus test are coming. Nature 2020, 585: 496-498

Desde la exposición al virus, suelen pasar entre 4-6 días hasta la aparición de signos clínicos (cuando aparecen, que no siempre ocurre). Se puede observar que en la fase muy inicial del cuadro (unos días antes de aparecer la clínica y hasta unos 5-7 días después) los nuevos test de antígenos tienen utilidad para detectar la infección, haciéndolo con una fiabilidad muy aceptable en la actualidad. Sin embargo, presentan como limitación importante que son menos precisas que la RT-PCR al requerir de mayor cantidad de carga viral para positivarse. Dicho de otro modo, pueden dar falsos negativos con mayor probabilidad que la PCR, fundamentalmente, en aquellos sujetos con muy poca carga viral²³. Como principales ventajas se citan el que se obtiene un resultado inmediato y a un coste mucho más reducido.

²³ Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context. Science Translational Medicine 2020; 12, Issue 546, eabc1931.



En relación a los test serológicos o de anticuerpos, al medir proteínas asociadas a la respuesta inmune frente al virus requieren de cierto tiempo para positivarse (sobre todo a partir del día 14 de la aparición de signos) no siendo por lo tanto de ninguna utilidad para el diagnóstico de la enfermedad activa. Tienen eminentemente una finalidad de diagnóstico de una infección previa, así como en estudios epidemiológicos.

En términos generales, y ante la imperfección de todos los test diagnósticos COVID-19 actuales, incluyendo a la PCR, una gran limitación cada vez más señalada por los expertos es el problema de la interpretación de estas pruebas en un contexto clínico¹¹. Todos los test actuales son imperfectos, presentando falsos positivos y falsos negativos que no permiten asegurar con plena fiabilidad si la enfermedad (o el virus) están o no presentes. Esto no significa que los test no sean útiles, sino que deben interpretarse en términos probabilísticos teniendo en cuenta las características de cada test, los datos clínicos del paciente y la prevalencia de la enfermedad.

Otra limitación muy importante es la relacionada con las propiedades de los test, en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo. Desgraciadamente, en la actualidad aún no se dispone de suficiente información de calidad para muchos test utilizados. Especialmente relevante es el hecho de que mucha de la información disponible sobre los valores de fiabilidad de los test se ha obtenido en un contexto determinado, habitualmente hospitalario o de Atención Primaria. Preocupa no disponer de datos sólidos que permitan conocer cómo funcionan los test en sujetos asintomáticos o en fase subclínica, sabiéndose además que este grupo es cada vez más numeroso. Los últimos datos en España cifran en un 47% a los asintomáticos en nuestro país (llegando incluso al 67% en algunas comunidades autónomas).

El problema de los falsos negativos (sujetos realmente infectados o enfermos) en los que sin embargo el test da negativo, es especialmente preocupante en términos de control de la pandemia. Son varias las causas que han sido ampliamente descritas^{24,25} que pueden originar estos falsos negativos: problemas en la técnica de toma de muestra, test utilizado, momento clínico en el que se realiza el test o cantidad de carga viral presente, entre otras. Para los test serológicos de anticuerpos, los falsos negativos están en relación principalmente con el momento en el que se realiza la prueba (se requiere un tiempo para generar anticuerpos), así como con la gravedad del cuadro (en casos leves o moderados, los

²⁴ Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA 2020; 323:1843-1844

²⁵ Bijl A, Parikh, Thomas C, Bailey, Patrick G, Lyons, Neil W, Anderson. Journal of Clinical Microbiology Jul 2020, 58 (8) e01195-20; DOI: 10.1128/JCM.01195-20



títulos de anticuerpos pueden ser menos detectables)²⁶. En relación a los test serológicos, cabe señalar otros dos aspectos relevantes. El primero, que la presencia de detección de anticuerpos no es sinónimo de inmunidad frente a la infección. El segundo aspecto es que estos test detectan solo parcialmente la respuesta inmune al no identificar la respuesta celular.

Finalmente, hay que apuntar que muy recientemente se ha generado un gran debate científico técnico entre los expertos en relación a la estrategia de utilización de los test. De manera muy resumida, porque no constituye la finalidad de este Informe Técnico, señalar que el punto de discusión está centrado más en la frecuencia con la que deben repetirse los test que en la fiabilidad absoluta de las pruebas. Un análisis de simulación realizado por expertos de la Universidad de Harvard²⁷ llega a la conclusión de que sería necesario repetir los test diagnósticos cada 3 días para poder optimizar la vigilancia.

¿Qué test usar y para qué?

En el presente Informe Técnico se ha intentado analizar las propiedades técnicas y limitaciones de los diferentes tipos de test disponibles actualmente. Tan importante como el test que se utiliza lo es la finalidad y objetivo con el que se pretende usar. Si bien las características relacionadas con la fiabilidad son de gran trascendencia, también lo es el conocimiento de las indicaciones precisas de cada prueba, el momento en que están indicadas, los sujetos y circunstancias clínicas en las que deben realizarse y las precauciones que deben tenerse en cuanto a la interpretación global de las mismas. En el siguiente gráfico se resumen las principales características, finalidades, ventajas y limitaciones de los test actuales.

²⁶ Richard Torres, MD, MS, Henry M Rinder, MD, Double-Edged Spike—Are SARS-CoV-2 Serologic Tests Safe Right Now?, *Laboratory Medicine*, Volume 51, Issue 3, May 2020, Pages 236–238, <https://doi.org/10.1093/labmed/lmaa025>

²⁷ Larremore DB, Wilder B, Lester E, et al. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 surveillance. Preprint. medRxiv. 2020;2020.06.22.20136309. Published 2020 Jun 27. doi:10.1101/2020.06.22.20136309



	PCR		TEST RÁPIDOS		
Prueba	PCR con muestra exudado nasofaríngeo (convencional)	PCR con muestra saliva	Test de antígenos de 2ª generación con muestra nasofaríngeo	Test de anticuerpos en suero o plasma Técnicas ELISA o CLIA	Test de anticuerpos en suero, plasma o sangre total. Inmunocromatografía
¿Qué detecta?	ARN viral	ARN viral	Proteínas virales	Anticuerpos IgG e IgM	Anticuerpos IgG e IgM
Muestra biológica					
Sensibilidad	Muy alta (>95%)	En estudio. ¿Más bajo que nasofaríngeo?	Sensibilidad hasta 87% y especificidad alta pero en fases iniciales. Pocos datos en asintomáticos	Alta (67-100%) pero partir del día 14	Media en suero o plasma Media-baja en sangre capilar
Tiempo diagnóstico	Varias horas (mínimo 3-4 h)	Varias horas (mínimo 3-4 h)	15-30 min.	40 min.	10-15 min.
Limitaciones	Tiempo y coste altos Riesgo de falso negativo cuando disminuye carga viral	Pérdida de sensibilidad Tiempo y coste altos	Requiere más validación Se negativiza a partir de la semana de signos	IgM: + a los 7-10 días de signos IgG: no sirve para diagnóstico	Respuesta de anticuerpos muy variable entre pacientes
Ventajas	Método más fiable y de referencia Validación en todo tipo de pacientes Detecta virus desde el principio	Facilita toma de muestra A la espera de validación diagnóstica	Válido para diagnóstico precoz y cribado inicial	Complementaria de PCR en caso de signos y PCR negativa Potencial para evaluar eficacia de vacunas	Complementaria de PCR en caso de signos y PCR negativa Potencial para evaluar eficacia de vacunas

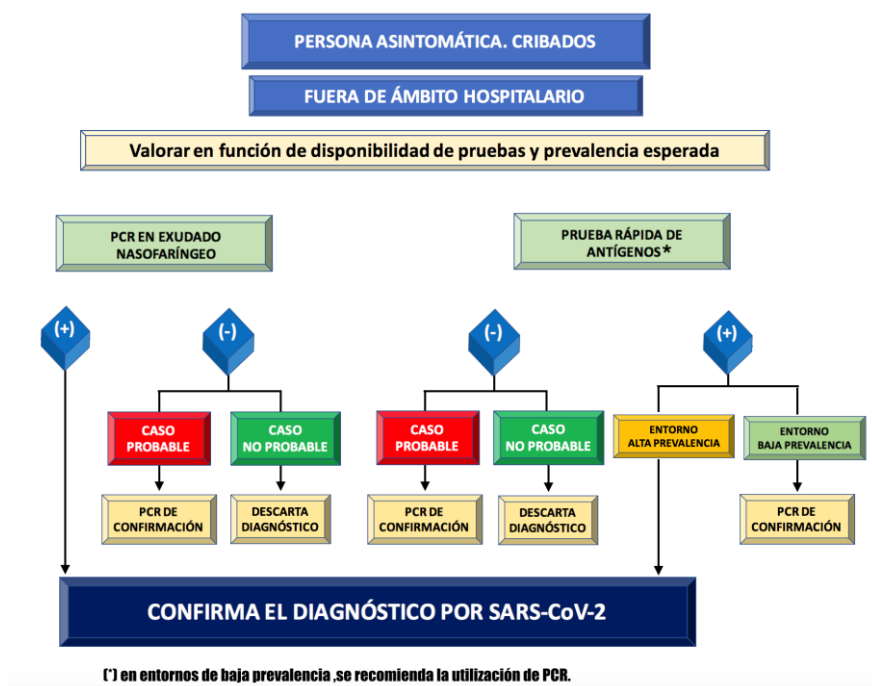
A lo largo de esta pandemia, el Ministerio de Sanidad ha publicado varios documentos sobre la estrategia de detección precoz, vigilancia y control de la COVID-19. La última actualización disponible en el momento de redactar este informe técnico es del 12 de noviembre de 2020²⁸. En ella se introducen varias aclaraciones y/o modificaciones sobre los documentos publicados con anterioridad. Intentaremos resumir las principales novedades del documento ministerial:

- Para las pruebas rápidas de detección de antígenos: solo deben usarse aquellas que cumplan con los criterios de la OMS, a saber, una sensibilidad $\geq 80\%$ y una especificidad $\geq 97\%$.
- En toda persona con sospecha clínica de COVID-19, en caso de negatividad de una prueba rápida de antígeno, se realizará una PCR.
- En las pruebas de cribado en persona asintomática hay que valorar la disponibilidad de pruebas, así como la prevalencia estimada de COVID. En entornos de baja

²⁸ Ministerio de Sanidad. estrategia de detección precoz, vigilancia y control de la COVID-19. https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf



prevalencia se recomienda recurrir a la PCR. En caso de recurrir a una prueba diagnóstica rápida de antígenos, en caso de dar negativa, pero si existe caso probable (por la clínica), deberá realizarse una confirmación con PCR.



CONSEJO GENERAL DE DENTISTAS



Calle Alcalá 79, 2º
28009 Madrid



914 264 410



info@consejodentistas.es
www.consejodentistas.es



**CONSEJO
DENTISTAS**

ORGANIZACIÓN COLEGIAL
DE DENTISTAS
DE ESPAÑA