

Tests de diagnòstic ràpid del SARS-CoV-2

Josep Marés Bermúdez¹, Josep de la Flor i Brú²

¹ Institut Pediàtric Marès-Riera. Blanes (Girona). ² CAP El Serral. Institut Català de la Salut. Sant Vicenç dels Horts (Barcelona)

Introducció

El desembre del 2019 es va comunicar una agrupació de pacients amb pneumònia d'origen desconegut a Wuhan (Xina)¹. El patògen causant va ser ràpidament identificat com un nou betacoronavirus relacionat amb la síndrome respiratòria aguda severa (SARS-CoV-2), reconegut com a agent etiològic de la malaltia anomenada covid-19 (per les sigles en anglès de *Coronavirus Infectious Disease 2019*)², i setè coronavirus descrit en relació amb patologia humana.

A partir d'aquesta descripció hi ha hagut un creixement exponencial en el nombre de casos a tot el món. L'11 de març de 2020 l'OMS va declarar la situació de pandèmia de la covid-19 i només en tres mesos ja s'havien reportat un milió de casos en 195 països. A novembre del 2020 s'han comunicat més de 50 milions de casos i 1.200.000 morts³.

La disseminació tan ràpida s'explica per l'alta transmissibilitat del virus⁴⁻⁵, fins i tot a partir d'individus asimptomàtics, que representen fins al 40% de les infeccions, o pacients amb simptomatologia lleu, que suposen fins al 80% dels simptomàtics⁶⁻⁷.

Un cop demostrat que el principal factor que explica l'expansió de la malaltia és la transmissió comunitària sostinguda, a partir fonamentalment de gotetes respiratòries que contenen les partícules víriques, emeses per la tos, els esternuts o la simple parla, i inhalades a distàncies inferiors als 1,5-2 metres, hi ha prou consens per establir que, a part de les restriccions de mobilitat, confinament i les conegudes mesures destinades a reduir els contagis (distància física, mascareta facial i rentat freqüent de mans), la identificació ràpida dels pacients amb simptomatologia compatible amb covid-19, dels contactes estrets dels casos positius i dels individus asimptomàtics, amb un aïllament o quarantena ràpids per tallar cadenes de transmissió, és una estratègia cabdal per controlar la pandèmia.

El diagnòstic molecular mitjançant tècniques d'amplificació d'àcids nucleics, i concretament la reacció en

cadena de la polimerasa (RT-PCR, per les sigles en anglès de *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*, o simplement PCR) i l'amplificació mediada per la transcripció (TMA, per les sigles en anglès de *Transcription mediated amplification*) és el patró de referència per diagnosticar la infecció per SARS-CoV-2*. No obstant això, l'ús massiu d'aquestes tècniques coincidint amb l'inici de l'anomenada «segona onada» de la pandèmia, a la tardor del 2020, ha comportat en alguns àmbits una saturació dels recursos humans i materials disponibles, la qual cosa ha suposat un retard en la notificació de resultats i, consegüentment, en l'aplicació de les mesures d'aïllament dels casos i de quarantena dels contactes estrets, que ha dificultat les estratègies de contenció i pot haver afavorit el rebrot de la malaltia.

Les proves de detecció d'antigen de SARS-CoV-2 també són una tècnica de diagnòstic específic, amb el gran avantatge que ofereixen el resultat al cap de pocs minuts i en el mateix lloc d'atenció al pacient (POC, per les sigles en anglès de *Point Of Care testing*), fet compartit per totes les proves ràpides que s'han descrit en altres articles d'aquesta sèrie⁸. A més, la senzillesa de processament de la mostra i el baix cost comparatiu amb el diagnòstic molecular n'afavoreixen la repetició, si s'escau, en determinats contextos clínics. En general, la sensibilitat de les proves d'antígens sol ser, per definició, més baixa que les tècniques moleculars en qualsevol test de diagnòstic ràpid (TDR), tot i que amb una especificitat sovint comparable⁸. Disposar d'una tècnica de detecció viral ràpida per a SARS-CoV-2 com la prova d'antígens, amb una alta sensibilitat, a l'abast d'un gran nombre de professionals sanitaris, i disponibles en molts punts d'atenció, podria ser més efectiu per tal de controlar l'expansió de la pandèmia, que proves més sensibles com les PCR, però de cost més alt, més temps de resposta i de processament, gestionades per menys professionals, i disponibles en un nombre limitat de laboratoris. En el curs de la segona onada

* Nota de l'editor: en la pràctica és habitual utilitzar l'expressió "PCR" com a metonímia per designar ambdues proves d'amplificació gènica.

Correspondència: Josep Marés Bermúdez
Institut Pediàtric Marès-Riera
C/ Costa Brava, 18. 17300 Blanes
jmares@ipmaresriera.cat

Treball rebut: 23.11.2020
Treball acceptat: 05.12.2020

Marés-Bermúdez J, de-la-Flor-Brú J.
Tests de diagnòstic ràpid del SARS-CoV-2.
Pediatr Catalana. 2020;80(4):185-91.

de la pandèmia, diverses institucions sanitàries (OMS, CDC, Ministeri de Sanitat, Departament de Salut) n'han plantejat i implementat l'ús en diferents estratègies⁹, davant les bones dades de sensibilitat i especificitat, i un cop evidenciada l'escassa contagiositat dels infectats amb càrregues virals baixes¹⁰⁻¹². Aquest article revisa les característiques dels TDR de SARS-CoV-2, fonamentalment els tests antigènics, i també fa una menció més reduïda dels tests ràpids serològics.

Tests antigènics ràpids per a SARS-CoV-2

Els tests de detecció d'antígens per a SARS-CoV-2, o tests de diagnòstic ràpid antigènic (TDR Ag), o proves de detecció antigènica (PDA), són proves basades en la ben coneguda tècnica d'immunocromatografia lateral o de flux, o enzimoinmunoassaig òptic, utilitzada i descrita anteriorment en aquesta sèrie per al diagnòstic de la faringitis estreptocòccica¹³, la grip¹⁴ i altres virus respiratoris¹⁵. Com en totes aquestes, la prova es basa en la valoració visual en una tira de nitrocel·lulosa, sola o integrada dins un xassís, d'una banda de color que identifica la presència de l'antigen en estudi en la mostra biològica recollida. La identificació d'una única línia de color, anomenada banda de control, o de validació del processament adequat (no pas de la tècnica correcta de la recollida de la mostra), indica un resultat negatiu o absència de l'Ag en estudi a la mostra processada. Si en els TDR Ag per a SARS-CoV-2 apareixen dues línies, banda de control (C) i banda de test (T) (Fig. 1), es confirma la presència en la mostra estu-

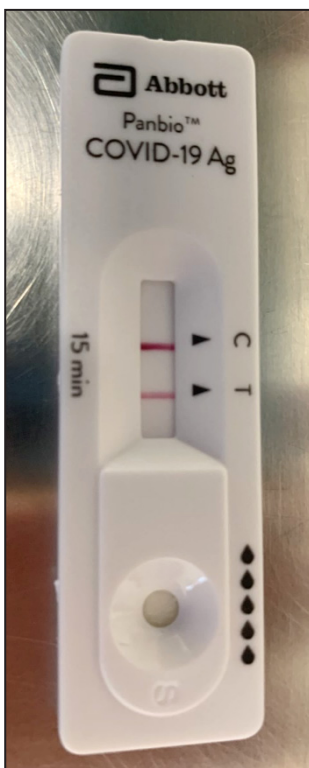


Fig. 1. TDR Ag per a SARS-CoV-2 positiu (observació personal). La banda de color a la marca C correspon al control, i la banda a la marca T a la detecció de l'Ag de SARS-CoV-2 en la mostra.

diada de l'Ag del virus i, per tant, un resultat positiu de la prova. La línia de color assenyalada amb la T ens indica una reacció antigen-anticòs (Ag-Ac) entre l'anticòs (Ac) específic marcat amb or col·loidal que conté la banda de nitrocel·lulosa del test i l'antigen present a la mostra biològica. En cas que no aparegui la banda de color de control C, el test s'ha de considerar invàlid, independentment que hi hagi o no banda de color visible a la línia de test T.

Hi ha TDR que avaluen més d'un Ag (de diferents microorganismes) en la mateixa mostra (formats *combo*), on a més de la línia de control C n'hi ha d'altres que corresponen als diferents antígens que estudia la prova. Quan estiguin disponibles els TDR combinats per SARS-CoV-2 i altres virus respiratoris com VRS, grip A i B, etc. seran de gran utilitat en el diagnòstic diferencial d'infeccions respiratòries, que sovint són indistingibles clínicament, i optimitzaran el maneig d'aquests pacients, especialment en atenció primària (AP).

La sensibilitat diagnòstica dels TDR Ag en virus respiratòries és variable i limitada, sobretot en el cas de la grip, a causa de la relativament baixa càrrega viral a la fase aguda de la infecció. En el cas del SARS-CoV-2, la càrrega viral és força alta en la nasofaringe en les primeres fases de la malaltia, i això ha permès que els recents tests antigènics per SARS-CoV-2 hagin mostrat una sensibilitat prou alta¹⁰. El TDR Ag per a SARS-CoV-2 detecta com a Ag la presència de la proteïna de la nucleocàpsida del virus, escollida al ser el principal determinant antigènic del virus.

Els primers tests antigènics, comercialitzats molt aviat a l'inici de la pandèmia, tenien dades de sensibilitat inacceptablement baixes en comparació amb la PCR (56,2%; IC95%: 29,5-79,8%), si bé l'especificitat era molt bona (99,5%; IC95%: 98,1%-99,9%)¹⁶. En canvi, una nova generació de tests antigènics amb diferents tècniques (immunocromatografia, immunofluorescència, quimioluminescència), comercialitzats just abans de l'inici de la segona onada, presenten durant la primera setmana de la infecció, especialment en els primers 5 dies, valors de sensibilitat i especificitat molt alts¹⁷⁻¹⁸. S'ha comprovat que amb càrregues virals altes (>2 log còpies/mL) la correlació entre TDR Ag i PCR és del 100%, del 60% amb càrregues virals mitjanes (1-2 log còpies/mL) i del 33% amb càrregues virals baixes (<1 log còpies/mL)¹⁰. S'han pogut establir correlacions interessants entre la càrrega viral i altres paràmetres, fet molt important a l'hora d'implementar els TDR Ag. En primer lloc, el temps d'evolució: durant la primera setmana de símptomes la sensibilitat mitjana dels TDR Ag és del 93,9% (IC95%: 86,5-97,4%)¹⁰. En segon lloc, el nombre de cicles de PCR (índex Ct) necessaris per detectar l'ARN viral, i la seva correlació amb la detecció de l'Ag dels TDR: la sensibilitat mitjana dels TDR Ag és del 98% (IC95%: 90-100%) per a Ct ≤25, però només del 57% (IC95%: 48-65%) per a Ct ≥30¹⁶⁻¹⁷. Sembla clar, doncs, que els TDR Ag són una eina de màxima utilitat per diagnosticar els casos de

«covid possible» durant els primers 5-7 dies des de l'inici dels símptomes –els autors preferim «cas possible» per l'àmbit de la pediatria d'AP davant del més utilitzat «cas sospitós», atesa la simptomatologia tant inespecífica com extensa d'aquesta malaltia en l'edat pediàtrica, i a la baixíssima taxa de positius que s'obté quan s'estudien aquests casos–.

Com en totes les proves diagnòstiques en general, i en els TDR especialment, les dades de valor predictiu positiu i negatiu es veuen afectades per la prevalença de la malaltia, tal com es descriu en l'article introductor d'aquesta sèrie de capítols dedicats als TDR⁸: quan la prevalença és alta, en el cas del SARS-CoV-2 en zones d'elevada transmissió comunitària, un TDR positiu té un elevat valor predictiu positiu (VPP) i hi haurà pocs falsos positius. En canvi, un resultat negatiu té possibilitats de ser un fals negatiu, és a dir, la prova tindrà menys valor predictiu negatiu (VPN), i en determinades circumstàncies (alta sospita clínica) pot fer recomanable repetir la prova o preferiblement fer una PCR. D'altra banda, en un context de baixa prevalença, un resultat negatiu tindrà un alt VPN i rarament es donaran falsos negatius; en aquest context serà el resultat positiu el que tindrà menys VPP i amb més probabilitats de ser un fals positiu.

A l'inici de la seva utilització extensa es va especular que els TDR Ag no serien útils en l'estudi de contactes o en cribratges d'asimptomàtics, atès que en aquests col·lectius es pressuposava que els infectats tindrien càrregues virals baixes. No obstant aquesta hipòtesi, es disposa de dades que han mostrat també una sensibilitat i una especificitat molt altes en aquests escenaris, i en alguns àmbits ja ha substituït la PCR en l'estudi de contactes. En un estudi al nostre medi publicat recentment en edició preliminar sense revisió d'experts (cal interpretar les dades amb precaució)¹⁹, que va incloure 1.406 persones amb una edat mitjana de 40 anys, la utilització del Panbio COVID-19 Ag test[®] d'Abbott (seleccionat després d'una valoració prèvia del rendiment d'altres TDR disponibles al mercat) utilitzant escovillat nasofaríngic en pacients simptomàtics i contactes, i escovillat nasal en cribratges a pacients asimptomàtics, ha mostrat una sensibilitat mitjana del 91,7% i una especificitat del 98,9% en relació amb la PCR. La sensibilitat arriba al 99% en mostres amb Ct < 25, que correspon al pic de la infecció, càrregues virals més altes i més contagiositat. La sensibilitat en pacients asimptomàtics ha estat del 74,5%, però ha arribat al 98,9% en mostres d'asimptomàtics amb Ct < 25. Els autors conclouen que si bé aquest TDR pot deixar de detectar pacients amb càrregues virals baixes, i per tant amb baix poder d'infectivitat, detecta adequadament els individus, siguin simptomàtics, contactes o asimptomàtics, que tenen potencial de contagiositat, fet que permet instaurar correctament i de forma molt ràpida mesures d'aïllament o quarantena. Tanmateix, cal tenir en compte que la senzillesa de processament i el baix cost de la prova permeten, en cas necessari, fer estudis repetits, fins i tot diaris si cal,

i afavorir la normalització de l'activitat econòmica i social. Disposar del TDR Ag pot ser, doncs, més efectiu per tal de controlar l'expansió de la pandèmia que fer proves més sensibles, però amb més temps de demora i cost com és l'RT-PCR.

En un estudi preliminar de correlació TDR Ag i PCR, encara no publicat, fet a Castella i Lleó, amb el mateix test antigènic que en l'estudi anterior, amb una mostra de 100 pacients, el TDR Ag va mostrar una sensibilitat global del 90% amb una especificitat del 100%, en quadres simptomàtics de menys de 5 dies de durada (R. Bachiller i col., comunicació personal).

A l'*Informe preliminar sobre estudio de fiabilidad del test rápido de detección de antígeno PANBIO COVID-19 de ABBOTT para el diagnóstico de SARS-CoV-2*, del 14 de setembre de 2020, fet per l'Institut de Salut Carlos III²⁰, es comuniquen els resultats d'un estudi de validació externa d'aquest TDR Ag en 358 pacients dels quals es compara una mostra nasofaríngica processada amb el TDR Ag i una altra processada amb RT-PCR. Es detecta una sensibilitat del 93,16% i una especificitat del 99,58%, amb una concordança total del 97,48%, un VPP del 99,07% i un VPN del 96,78%. La tècnica mostra encara més sensibilitat si s'utilitza en pacients simptomàtics amb menys de 5 dies d'evolució (98,19%). En individus asimptomàtics, el TDR mostra una fiabilitat comparable: en un dels centres participants a l'estudi es van incloure 92 asimptomàtics amb menys de 7 dies des del contacte epidemiològic. D'aquests 92 pacients, els 23 que van tenir una PCR positiva van ser també positius amb el TDR Ag.

En un altre estudi, fet en AP, en una mostra de 412 pacients amb una mitjana d'edat de 31 anys, dels quals 327 eren adults i 85 infants, amb simptomatologia de menys de 7 dies, també amb el mateix TDR Ag (Panbio[®] d'Abbott) es va obtenir una sensibilitat mitjana del 79,6%, que arribava al 80,6% si es feia la prova abans dels 5 dies d'evolució. En cap dels casos en què el test d'antigen va donar un fals negatiu es va poder cultivar el virus, fet que reforça la hipòtesi que els infectats no detectats per test ràpid tenen escàs poder de transmissió²¹.

A més del test comercial referit en els estudis comentats anteriorment, hi ha altres equips antigènics d'immunocromatografia de comercialització recent: SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test[®] (Roche; Basilea, Suïssa), COVID-19 Ag Respi-Strip[®] (Coris BioConcept; Gembloux, Bèlgica), BIOSYNEX COVID-19 Ag BSS[®] (Biosynex; Friburg, Suïssa), Standard Q COVID-19 Ag Test[®] (SD Biosensor; Suwon, Corea del Sud), SARS-CoV-2 MonlabTest[®] (Monlab SL; Barcelona, Espanya), que comuniquen dades de validació internes del fabricant amb sensibilitats de 90-96% i especificitats de més del 98%, amb variacions segons l'equip comercial; en el moment d'aquesta publicació, però, no es disposa de dades nacionals de validacions externes independents d'aquests estudis.

Metodologia de recollida i processament de la mostra

El rendiment d'una prova diagnòstica en general, i dels TDR en particular, depenen de diversos factors: la tècnica i la qualitat de l'equip diagnòstic, la prevalença de la malaltia, els criteris clínics per fer-la i, molt especialment, la recollida adequada i el processament acurat de la mostra. Aquest apartat adquireix una rellevància especial en proves que detecten antigens proteics, amb sensibilitats més baixes que les que detecten per amplificació material nucleic del microorganisme. És per això que en aquests tipus de proves cal obtenir el màxim de material antigènic possible i per això cal una recollida de mostra d'alta qualitat.

L'estàndard de referència per obtenir mostres per a un estudi antigènic de SARS-CoV-2 és l'escovillat nasofaringi. Hi ha abundants documents i materials explicatius sobre la tècnica adequada²²⁻²⁴, que és la mateixa amb què s'obtenen les mostres per a PCR. La descripció exhaustiva de la tècnica d'escovillat nasofaringi s'escapa dels objectius d'aquest article, i es pot consultar en un article anterior d'aquesta sèrie dedicada als tests diagnòstics²⁵. No obstant això, i per facilitar una visualització ràpida, en la figura 2 es pot veure un esquema de la tècnica correcta d'escovillat nasofaringi. També cal ressaltar l'extraordinària importància d'utilitzar els escovillons estrets i flexibles necessaris per a infants (són adequats els que inclouen els equips dels TDR Ag, però no sempre és així en els equips de recollida de mostres per a PCR) i d'assegurar-se que l'infant estigui en la posició adequada. És preferible, en general, la posició en decúbit supí amb flexió cervical dorsal, per tal d'alinejar les fosses nasals amb la faringe. En infants grans i col·laboradors és millor la posició asseguda amb flexió cervical dorsal. Atesa l'extensió i la popularització d'aquestes proves, molts infants venen a la consulta amb temors i prevenció, i per això cal explicar bé el que farem, tant a ells com als pares, insistint en la molèstia, no pas dolor, i en la possibilitat que es produeixi un discret sagnat de la mucosa, però també de la rapidesa del procediment («5 segons a cada nariu i hem acabat»), i en la sensació

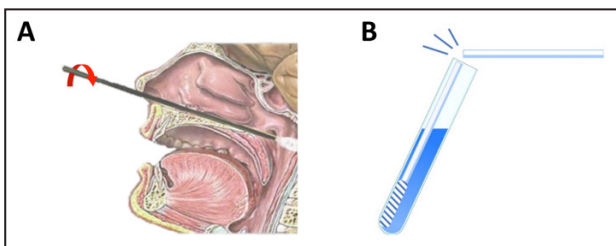


Fig. 2. Tècnica d'escovillat nasofaringe. A: Cal introduir l'escovilló horitzontalment seguint la base de les fosses nasals fins arribar a nasofaringe i fer 2-3 rotacions de 180°. B: Un cop introduït l'escovilló amb la mostra al tub que conté el tampó, cal trencar l'escovilló per la ranura per tal de deixar la zona de la turunda dins el tub. (Font: Candet FJ, et al. Recomendaciones sobre el uso de pruebas antigénicas en el diagnóstico de la infección aguda por SARS-CoV-2 en la segunda onda pandémica: actitud en distintos contextos clínicos. *Rev Esp Quimioter*. doi:10.37201/req/120.2020)

de millora que percebran després de mocar-se i de beure aigua fresca.

S'han proposat altres tècniques, menys invasives i molestes per al pacient, com ara l'escovillat orofaringi (utilitzat en el protocol del Departament de Salut per a adults en un dels dos escovillons; l'altre és per nasofaringe), l'escovillat nasal simple, ja esmentat anteriorment en l'estudi del cribratge d'asimptomàtics¹⁹ o l'obtenció de saliva fins i tot en autopresa²⁶. Totes aquestes tècniques estan en diferents processos de validació. Tot i la difusió mediàtica que tenen les proves menys invasives, és molt important no extrapolar el rendiment de tècniques practicades en un context concret i per col·lectius determinats, a altres contextos clínics i epidemiològics diferents. Les validacions s'han de fer amb grups comparables.

Atesa l'alta transmissibilitat del SARS-CoV-2, és necessari que el professional encarregat de la recollida de la mostra ho faci amb els requisits de protecció individuals protocol·litzats (bata impermeable, mascaretes FFP2, ulleres de protecció, guants...) i en espais amb l'aïllament adient (consultes covid, circuits vermells, zones brutes, etc.). És molt important que els resultats de la prova es registrin adequadament i es comuniquin a les autoritats sanitàries mitjançant el sistema de declaració individualitzada de casos al servei d'epidemiologia de cada regió sanitària des de la història clínica informatitzada, per correu electrònic o mitjançant les plataformes oficials destinades al seguiment de la pandèmia.

Tests antigènics per tècniques de immunofluorescència

Cal fer esment, per concloure aquest bloc de detecció antigènica de SARS-CoV-2, que les PDA es poden fer també amb tècniques d'immunofluorescència (FIA, per les sigles en anglès de *Fluorescence Immuno Assay*), que necessiten un lector automatitzat (Fig. 3). Els avantatges generals de les FIA sobre la immunocromatografia òptica es basen en una sensibilitat de detecció més alta de les línies de color que marquen la reacció Ag-Ac, que és llegida pel lector automatitzat en lloc de ser interpretada per la visualització del professional, i que permet eliminar els falsos negatius deguts a positius dèbils amb línies molt tènues o inaparents que escapen a la visió directa. Aquesta millora de sensibilitat, descrita en altres TDR com el de la grip²⁷, VRS, pneumococ... sembla que no s'aplica en el TDR de SARS-CoV-2, atesa la sorprenentment alta sensibilitat demostrada amb la immunocromatografia. En un estudi de Porte et al.¹⁷, utilitzant el *Fluorescence immunochromatographic SARS-CoV-2 antigen test*[®] (Bioeasy Biotechnology Co.), es comunica una sensibilitat del 93,7% i una especificitat del 100%. Una altra companyia, fabricant del test d'immunofluorescència AFIAS[®] COVID-19 Ag comunica, a la fitxa tècnica del producte, una sensibilitat del 87,5% i una especificitat del 96,5%²⁸.



Fig. 3. Lector AFIAS® d'immunofluorescència per a TDR Ag de SARS-CoV-2 i per a tests serològics de SARS-CoV-2 (imatge d'arxiu d'autors).

Tests de diagnòstic ràpid serològics

Els TDR serològics van ser els primers TDR disponibles per diagnosticar el SARS-CoV-2, fet que va comportar a l'inici de la pandèmia al nostre medi (març i abril de 2020) un ús basat en criteris confusos, tant en la seva realització com en la interpretació de resultats, a causa, entre altres factors, de l'absència d'altres mètodes diagnòstics.

Els *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomanen fer proves serològiques com a mètode de suport al diagnòstic de la infecció aguda als pacients que es presenten de forma tardana (9-14 dies després de l'inici dels símptomes), o als pacients que es presenten amb complicacions tardanes (com la síndrome multisistèmica inflamatòria pediàtrica²⁹). La *Infectious Disease Society of America* (IDSA) recomana fer proves serològiques³⁰ a l'avaluació de pacients amb alta sos-

pita clínica d'infecció amb PCR negativa i sempre que hagin passat almenys dues setmanes des de l'inici de la simptomatologia, en la síndrome multisistèmica inflamatòria pediàtrica i en estudis de seroprevalença.

Les respostes serològiques tenen lloc generalment durant les primeres tres setmanes, la IgM es detecta en primer lloc, seguida de la IgG, tot i que en ocasions la IgG es positivitza abans que la IgM³¹⁻³² (Fig. 4).

La revisió més extensa publicada fins al moment ha mostrat que les proves serològiques detecten només el 30% de pacients amb covid-19 quan la prova es fa una setmana després de l'inici dels símptomes, arriba al 70% en la segona setmana i gairebé al 90% en la tercera³³.

No es coneix bé la durada de la persistència dels anticossos ni el seu caràcter neutralitzant³⁴, i per això un test serològic positiu no és cap garantia d'immunitat protectora ni permanent.

S'han comercialitzat proves serològiques ràpides en format POC per a la detecció qualitativa d'IgG/IgM del SARS-CoV-2, però fins ara l'OMS no en recomana l'ús fora d'un context de recerca³⁵, argumentant una manca suficient de validació.

En una metaanàlisi de les tècniques de laboratori es va determinar que els immunoassajos quimioluminiscent tenien una sensibilitat del 98% i amb ELISA era del 84%. En relació amb els TDR serològics la sensibilitat de la immunocromatografia baixava al 66%³⁶. La sensibilitat millora ostensiblement amb les noves tècniques d'immunofluorescència, que per fer-les necessiten lectors automatitzats com l'AFIAS® (Fig. 3), amb el qual també es pot fer un TDR per l'Ag de SARS-CoV-2 basat en immunofluorescència. Les dades de sensibilitat de les proves ràpides serològiques d'immunofluorescència comunicades pel fabricant a la fitxa tècnica del producte són del 95,8%, amb una especificitat

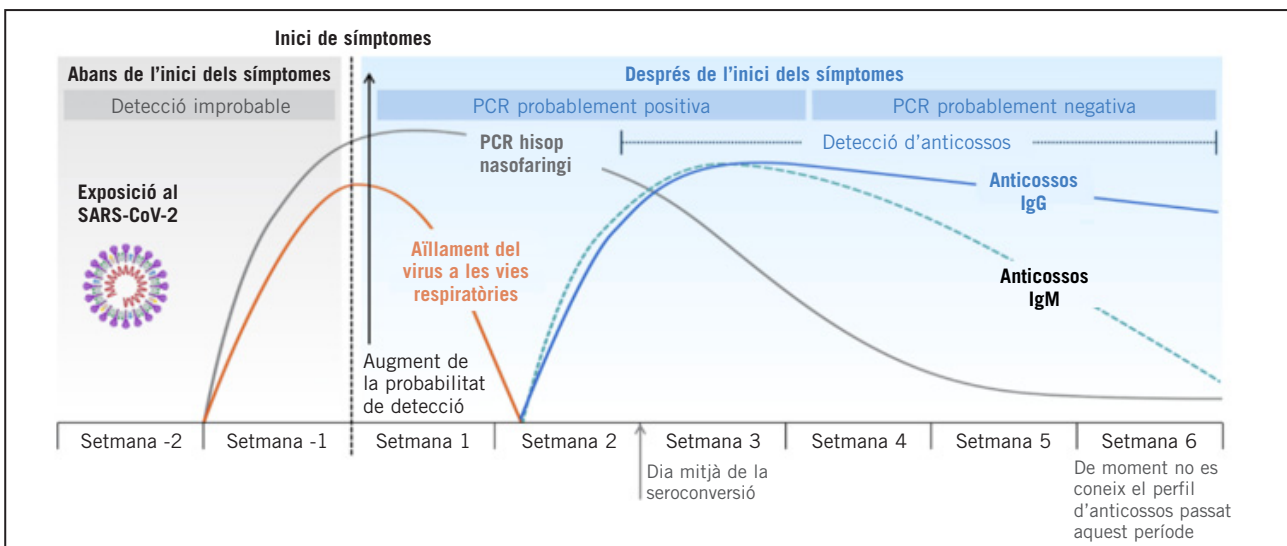


Fig. 4. Cinètica de la detecció viral i de la resposta serològica a la infecció per SARS-CoV-2. El període d'aïllament del virus a les vies respiratòries és el període en què els TDR Ag donen resultat positiu i detecten la infecció. (Modificat de: Sethuraman N, et al. JAMA. 2020;323(22):2249-51. doi:10.1001/jama.2020.8259).

del 96,7%³⁷, però no es disposa de dades provinents d'estudis de validació externa independents.

Recomanacions

D'acord amb les recomanacions oficials, tant del Ministeri de Sanitat d'Espanya⁹ com del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya³⁸⁻³⁹, adaptades a la situació actual de la segona onada de la pandèmia en fase de mitigació, es considera la utilització prioritària dels diferents TDR Ag comercialitzats d'última generació, que compleixen els criteris establerts per l'OMS⁴⁰ (sensibilitat $\geq 80\%$, especificitat $\geq 97\%$) i disposen de validacions externes independents nacionals o internacionals, per diagnosticar la covid-19, en les indicacions següents:

1. De primera elecció en AP i serveis d'urgències (tant d'AP com hospitalaris), per diagnosticar casos simptomàtics de fins a 5 dies de evolució. En cas de resultat negatiu, es recomana fer una PCR només si hi ha una alta sospita clínica o epidemiològica o han passat més de 5 dies des de l'inici dels símptomes.
2. De primera elecció en l'estudi de contactes comunitaris per detectar casos asimptomàtics en l'estudi de contactes estrets d'un cas confirmat. Si no hi ha disponibilitat de TDR Ag, el cribratge es farà amb PCR.
3. Indistintament es pot utilitzar TDR Ag o PCR en entorn hospitalari (necessitat d'ingrés) en pacients simptomàtics de fins a 5 dies d'evolució, en funció de la logística del centre i tenint en compte les seves capacitats de laboratori. En cas de resultat negatiu amb qualsevol de les proves fetes, si hi ha una alta sospita clínica o epidemiològica cal repetir la prova diagnòstica amb PCR (al cap de 48 h de la primera). També cal fer sempre una PCR si han passat més de 5 dies des de l'inici dels símptomes.
4. Es prioritza la utilització dels TDR Ag tant per al diagnòstic com per als cribratges (residents i treballadors) de centres socio-sanitaris, residències i entorns vulnerables, davant la PCR en frotis nasal sempre que no es pugui tenir el resultat d'aquesta en un màxim de 48 h. En cas de simptomàtics de més de 5 dies cal fer sempre una PCR.
5. Per als cribratges poblacionals es pot utilitzar la PCR o els TDR Ag, depenent de la disponibilitat de proves, la logística i el criteri de les autoritats sanitàries segons la valoració de la prevalença en la zona o els llocs d'elevada exposició.

En l'entorn escolar, tant als cicles d'infantil i primària com a ESO, batxillerat i formació professional, es mantindran els cribratges dels contactes d'un cas positiu, fets al centre educatiu, amb PCR per frotis nasal (amb auto mostra a partir de l'ESO).

Bibliografia

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Xingwang L, Bo Yang, M. Jingdong Song, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-33.
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5:536-44.
3. World Health Organization. Novel coronavirus (COVID-19) situation. World Health Organization 2020. Accessible a la xarxa [data de consulta actualitzada: 01-12-2020]. Disponible a: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---1-december-2020>
4. Li Q, Guan X, Wu P, Peng W, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382:1199-207.
5. Mizumoto K, Kagaya K, Chowell G. Early epidemiological assessment of the transmission potential and virulence of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan City, China, January-February, 2020. *BMC Med.* 2020;18:217. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01691-x>.
6. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Dong-Yan J, Chen L, et al. Asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA* 2020;323(14):1406-7.
7. Li R, Pei S, Chen B, Ruiyun L, Song Y, Zhang T, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science.* 2020;368:489-93.
8. Marès-Bermúdez J, de-la-Flor-Brú J. Introducció i fonaments teòrics per a l'ús dels tests de diagnòstic ràpid (TDR). *Pediatr Catalana.* 2019;79(2):66-70.
9. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19. Actualitzat 12-11-2020. Ministerio de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III. Accessible a la xarxa [data de consulta: 23-11-2020]. Disponible a: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf
10. Larremore DB, Wilder B, Lester E, Shehata S, Burke JM, Hay JA, et al. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 surveillance. *medRxiv* [abans de la impressió]. 2020; doi: 10.1101/2020.06.22.20136309. Actualitzat a: *Sci Adv.* 2020Nov20; PMID: 32607516; PMCID: PMC7325181.
11. Wölfel R, Corman VM, Guggemos Seilmayer M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581:465-9.
12. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, Thuan Hoang V, Grimaldier C, Colson P, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39:1059-61.
13. de la Flor-Brú J, Marès-Bermúdez J. Ús, desús i mal ús del test de diagnòstic ràpid per a estreptococ. *Pediatr Catalana.* 2019;79(4):139-43.
14. Marès-Bermúdez J, de-la-Flor-Brú J, van-Esso-Arbolave D, González S, Rodrigo-Gonzalo-de-Liria C. Test de diagnòstic ràpid de la grip: visió des de l'atenció primària i des de la urgència hospitalària. *Pediatr Catalana.* 2020;80(2):73-80.
15. de-la-Flor-Brú J, Marès-Bermúdez J. Altres tests de diagnòstic ràpid respiratori: VRS, adenovirus, pneumococ, *Mycoplasma pneumoniae* i mononucleosi infecciosa. *Pediatr Catalana.* 2020;80(3):135-41.
16. Dinnes J, Deeks J, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Ditttrich S, et al. Point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Sys Rev.* 2020;Aug26;8:CD013705.
17. Porte L, Legarraga P, Vollrath V, Aguilera X, Munita JM, Araos R, et al. Evaluation of novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *Intern J Infect Dis.* 2020;99:328-33.
18. Hirotsu Y, Maejima M, Shibusawa M, Nagakubo Y, Hosaka K, Amemiya K, et al. Comparison of automated SARS-CoV-2 antigen test for COVID-19 infection with quantitative RT-PCR using 313 nasopharyngeal swabs including from 7 serially followed patients. *Int J Infect Dis.* 2020;99:397-402.
19. Alemany A, Baro B, Ouchi D, Ubals M, Corbacho-Monné M, Vergara-Alert J, et al. Analytical and Clinical Performance of the Panbio COVID-19 Antigen-Detecting Rapid Diagnostic Test. *medRxiv* [abans de la impressió]. 2020; <https://doi.org.10.1101/2020.10.30.20223198>.
20. Oteo J, Cuenca M. Informe preliminar sobre estudio de fiabilidad del test rápido de detección de antígeno PANBIO COVID-19 de ABBOTT para el diagnóstico de SARS-CoV-2. REF: 41FK10. LOTES: 41ADFO12A. Instituto de Salud Carlos III. 21 de setembre de 2020.

21. Albert E, Torres I, Bueno F, Huntley D, Molla E, Fernández-Fuentes MA, et al. Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centers. *Clin Microbiol Infect*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.11.004>
22. García-Lechuz JM, González JJ, Orta N, Sánchez MI. Recogida, transporte y procesamiento general de las muestras en el Laboratorio de Microbiología. A: Cercenado E, Cantón Moreno R, editors. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2017. Accessible a la xarxa [data de consulta: 23-11-2020]. Disponible a: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedi-mentomicrobiologia1b.pdf>
23. Centers for Disease Control. Interim guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens from persons for coronavirus disease 2019 (COVID-19). Accessible a la xarxa [data de consulta: 8-10-2020]. Disponible a: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
24. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays, 11 de setembre 2020. Accessible a la xarxa [data de consulta: 29-09-2020]. Disponible a: <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>
25. Bernádez Carracedo S. Descripción de les tècniques de recollida de mostres i realització dels tests de diagnòstic ràpid. *Pediatr Catalana*. 2019;79(3):101-4.
26. Nagura-Ikeda M, Imai K, Tabata S, Miyoshi K, Murahara N, Mizuno T, et al. Kato Y. 2020. Clinical evaluation of self-collected saliva by quantitative reverse transcription-PCR (RT-qPCR), direct RT-qPCR, reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification, and a rapid antigen test to diagnose COVID-19. *J Clin Microbiol*. 2020;58:e01438-20.
27. Dunn J, Obuekwe J, Baun T. Prompt detection of influenza A and B viruses using the BD Veritor® system flu A+B, Quidel® Sofia Influenza A+B FIA, and Alere binax NOW® influenza A&B compared to real-time reverse polymerase chain reaction (RT-PCR). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;79(1):10-3.
28. AFIAS COVID-19 Ag. Document No: INS-SR-G-EN. Revision date: August 03, 2020 (Rev.02). Boditech Med Inc.'s Technical Services.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidelines for COVID-19 antibody testing. 2020. Accessible a la xarxa [data de consulta: 23-11-2020]. Disponible a: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>
30. Infectious Diseases Society of America. Infectious Diseases Society of America guidelines on the diagnosis of COVID-19: serologic testing. 2020. Accessible a la xarxa [data de consulta: 23-11-2020]. Disponible a: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/serology/idsa-covid-19-gl-serology-v1.0.pdf>
31. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu G, Deng K, Chen Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020;26:845-8.
32. Qu J, Wu C, Li X, Zhang G, Jiang Z, Li X, et al. Profile of IgG and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020Apr27 [publicació electrònica abans de la impressió]. doi: 10.1093/cid/ciaa489.
33. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 6. Art. No.: CD013652. doi: 10.1002/14651858.CD013652 [data de consulta: 5-12-2020].
34. World Health Organization. Diagnostic testing for rSARS-CoV-2: interim guidance. 2020. Accessible a la xarxa [data de consulta: 23-11-2020]. Disponible a: <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>
35. World Health Organization. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19: scientific brief. 2020. Accessible a la xarxa [data de consulta: 23-11-2020]. Disponible a: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>
36. Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui LP, Johnston JC, et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020Jul11;370:m2516. Accessible a la xarxa [data de consulta: 23-11-2020]. Disponible a: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2516>
37. AFIAS COVID 19 Ab. Document No: INS-WH-G-EN. Revision date: April 8, 2020 (Rev.00). Boditech Med Inc.'s Technical Services.
38. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Secretaria de Salut Pública de Catalunya. Procediment d'actuació enfront de casos d'infecció pel nou coronavirus SARS-CoV-2. Actualitzat: 18-10-2020. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Accessible a la xarxa [data de consulta: 23-11-2020]. Disponible a: https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/procediment-actuacio-coronavirus.pdf
39. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Secretaria de Salut Pública de Catalunya. Annex al procediment d'actuació enfront de casos d'infecció pel nou coronavirus SARS-CoV-2 en fase de mitigació. Actualitzat: 30-10-2020. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Accessible a la xarxa [data de consulta: 23-11-2020]. Disponible a: https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/protocol-fase-mitigacio.pdf
40. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays: Interim guidance. World Health Organization 2020. Accessible a la xarxa [data de consulta: 23-11-2020]. Disponible a: <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>.