

Comparación del test de antígeno y la reacción en cadena de polimerasa para SARS-CoV-2 en niños menores de 12 años

Comparison of antigen test and polymerase chain reaction for SARS-CoV-2 in children younger than 12 years

Fabrina Capece^a , Vivian Bokser^a , Verónica Guedes^a , Verónica Paz^a , Luciana Montoto Piazza^a , Gretel Wenk^a , M. Cecilia Guglielmo^a , Valeria Aprea^a , M. Liliana Yazde Puleio^a 

RESUMEN

Frenar la propagación de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19, *por su sigla en inglés*) es fundamental, y se puede realizar mediante técnicas de detección rápidas y efectivas. El objetivo fue comparar la precisión diagnóstica de un test rápido de antígeno (TRAg,) con la reacción en cadena de polimerasa con retrotranscripción (RT-qPCR, *por su sigla en inglés*) y describir los umbrales de amplificación (Ct, *por su sigla en inglés*). Participaron niños de 1 mes a 11 años que tuvieran menos de 7 días de síntomas, sin resultado detectable en los últimos 90 días, e inmunocompetentes. Se incluyeron 1855 pacientes con una prevalencia de COVID-19 del 4,7%. La sensibilidad global del TRAg fue del 60,2% y su especificidad, del 99,8%; en niños mayores de 5 años los valores fueron de 69,8% y 99,8%, respectivamente. Los valores de Ct de las muestras discordantes fueron más altos. En conclusión, la precisión diagnóstica muestra que TRAg tiene una especificidad similar a la RT-qPCR, pero una sensibilidad considerablemente menor, sobre todo en niños de menos de 5 años.

Palabras clave: SARS-CoV-2, test de antígeno, PCR, COVID-19, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.336>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.336>

Cómo citar: Capece F, Bokser V, Guedes V, Paz V, et al. Comparación del test de antígeno y la reacción en cadena de polimerasa para SARS-CoV-2 en niños menores de 12 años. *Arch Argent Pediatr* 2022; 120(5):336-339.

a. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Colaboradores:

Claudia Insúa, Franco Morandi, Graciela Stedile, Rocío Romero, Emilce Haleblian, Jeanette Barlbarisky, Stefania Capece, Silvia Biondini.

Correspondencia:

Verónica Guedes: draveronicaguedes@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 3-10-2021

Aceptado: 8-2-2022

INTRODUCCIÓN

La detección rápida, el aislamiento eficaz de los casos confirmados y el rastreo de los contactos estrechos son fundamentales para frenar la propagación de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19, *por su sigla en inglés*).

La reacción en cadena de polimerasa con retrotranscripción (RT-qPCR, *por su sigla en inglés*) es el método de referencia para su diagnóstico.¹ La carga viral del coronavirus de tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, *por su sigla en inglés*) podría ser un factor importante para determinar la probabilidad de transmisión.² Los valores de Ct de la RT-qPCR están inversamente relacionados con la carga viral.³

Los tests rápidos de antígeno (TRAg) surgieron como una herramienta de diagnóstico alternativa en el sitio de atención, dado que son fáciles de realizar y permiten la identificación rápida del caso confirmado. Son de bajo costo, no requieren equipos especiales ni personal con capacitación especial.⁴ Se recomienda para su uso una sensibilidad $\geq 80\%$ y una especificidad $>97\%$.^{5,6}

Según la información proporcionada por el fabricante, el TRAg Panbio™ COVID-19 Ag posee una sensibilidad del 98,1% con menos de 7 días de síntomas. No obstante, estudios realizados en población menor de 16 años sintomática encontraron sensibilidades que oscilan entre 45,4%⁷ y 77,8%.⁸

La evaluación del desempeño de los TRAg en terreno es fundamental para conocer su utilidad en la práctica clínica.

El objetivo fue comparar la precisión diagnóstica del TRAg con la de la RT-qPCR y describir los umbrales de amplificación (Ct) de las pruebas de RT-qPCR detectables.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo transversal, entre el 14 de junio y el 23 de julio de 2021. Se

incluyeron niños de 1 mes a 11 años, 11 meses y 29 días, en quienes el protocolo hospitalario no contemplaba la utilización de TRAg como método diagnóstico, que requirieron detección del SARS-CoV-2: pacientes con síntomas compatibles con caso sospechoso de COVID-19 de acuerdo a la definición del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (GCBA),⁹ y niños asintomáticos con criterios epidemiológicos según el protocolo hospitalario vigente¹⁰ (cirugías programadas o estudios que requieren anestesia o pacientes que debían internarse por otra causa). Se excluyeron los niños con síntomas de 7 o más días de evolución, con resultado detectable de RT-qPCR en los últimos 90 días e inmunocomprometidos.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

Un médico pediatra realizó el examen físico, el registro clínico-epidemiológico y la firma de consentimiento informado. Luego, un kinesiólogo realizó dos hisopados, uno nasal y uno nasofaríngeo, a cada niño.

El hisopado nasal se utilizó para realizar TRAg. Si bien existen varias marcas comerciales, se utilizó Panbio™ COVID-19 Ag provisto por el GCBA como parte de la estrategia implementada de testeo comunitario durante la pandemia. El hisopado nasofaríngeo se envió al laboratorio de Biología Molecular del mismo hospital para realizar RT-qPCR. Se amplificaron los genes de

la nucleocápside (N), de la envoltura (E) y de la ARN polimerasa (RdRp).

Se analizaron las variables: el resultado de TRAg, el resultado de RT-qPCR y el valor del Ct de la curva de amplificación para cada gen. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos para el TRAg.

El tamaño muestral (n = 1705) se calculó considerando una sensibilidad y especificidad esperada de 90 % y 96 %, respectivamente, y una prevalencia de COVID-19 de 6 %. Las variables continuas se expresaron como media (desviación estándar [DE]) y mediana (rango intercuartílico [RIC]), y las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Se consideró significancia estadística un valor de $p < 0,05$. Se utilizó el índice de Kappa para el análisis de concordancia. Los datos se procesaron en Stata[®], el procesamiento de las muestras se realizó en forma independiente y ciega.

RESULTADOS

Un total de 1 890 pacientes recibieron asistencia en el período de estudio. No cumplieron los criterios de inclusión 35 pacientes. Se analizaron 1855 pacientes (47 % eran niñas), la media de edad fue de 4,3 años (DE \pm 3,2). El 83 % presentó síntomas y la media de inicio de síntomas fue 2,4 días (DE \pm 1,4) (Tabla 1).

Se obtuvieron 88 resultados detectables por RT-qPCR (prevalencia de COVID-19 del 4,7 %)

TABLA 1. Características clínicoepidemiológicas de los pacientes incluidos (n = 1 855)

	Mediana (RIC)	Media (DE)
Edad (años)	3,4 (1,6-6,4)	4,3 (3,2)
Días evolución síntomas	2 (1-3)	2,3 (1,4)
	Total	Porcentaje (%)
Sexo		
Femenino	872	47
Motivo de consulta		
Síntomas	1 538	83
Protocolo (asintomático)	306	16,5
Contacto estrecho	11	0,5
Presentación clínica		
Fiebre	920	49
Tos	947	51
Odinofagia	332	18
Manifestaciones GI	272	15
Cefalea	192	10
Disgeusia y/o anosmia	9	0,5
Rinorrea	277	15

RIC: rango intercuartílico; DE: desviación estándar; GI: gastrointestinales.

y 56 positivos por TRAg (3 %), de los cuales 53 fueron positivos en ambas pruebas. Se registraron 38 resultados discordantes, 35 TRAg(-)/RT-qPCR(+) y 3 TRAg(+)/RT-qPCR(-). Los restantes fueron negativos por ambos métodos.

El nivel de concordancia entre ambas pruebas arrojó un resultado de 0,73 (intervalo de confianza del 95 % [IC95 %]: 0,64-0,81).

En la *Tabla 2* se presentan los parámetros de precisión diagnóstica del TRAg. La prevalencia de COVID-19 fue del 2,9 % en menores de 5 años y 8 % en niños de 5 años y más. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la sensibilidad y la especificidad del TRAg en niños con ≤ 3 días de síntomas respecto de aquellos con > 3 días.

En la *Tabla 3* se presentan los valores medios de Ct. Los Ct de las muestras con resultados discordantes TRAg(-)/RT-qPCR(+) fueron significativamente más altos que en las no discordantes TRAg(+)/RT-PCR(+).

DISCUSIÓN

En este estudio se realizó una evaluación prospectiva de la precisión del TRAg para la detección del SARS-CoV-2 en hisopado nasal en comparación con la RT-qPCR en hisopado nasofaríngeo (patrón de oro).

La sensibilidad global hallada concuerda

con los datos publicados.^{7,8} Si bien es mayor en niños de 5 años o más (69,8 %), es diferente a la reportada por el fabricante (98,1 %).

La especificidad encontrada fue elevada, lo que indicaría una baja probabilidad de que el aislamiento en los niños no estuviera bien indicado; además, la concordancia entre ambas pruebas fue adecuada.

Las diferencias encontradas en la sensibilidad del TRAg en función de la edad podrían deberse a que la carga viral de niños de más de 5 años sería mayor y, en consecuencia, la determinación de TRAg tendría un mejor desempeño en este grupo etario. Estas diferencias pueden ser tenidas en cuenta por el pediatra, en especial, en contextos de alta prevalencia de COVID-19 para considerar utilizar otros métodos diagnósticos si el resultado del TRAg fuera negativo.

La edad mayor a 5 años y una baja prevalencia de COVID-19 podría ser un buen escenario para considerar el uso exclusivo de la prueba estudiada.

No se hallaron diferencias de precisión diagnóstica del TRAg en relación con los días de síntomas en contraposición a lo obtenido por Linares y cols.¹¹ La referencia de los días de síntomas es una apreciación subjetiva del adulto acompañante al momento de la consulta, lo cual

TABLA 2. Precisión diagnóstica de la prueba Panbio™ COVID-19 Ag estratificando a los niños por edad; media (IC95%)

	Global	Niños <5 años (n = 1209)	Niños ≥ 5 años (n = 656)
S	60,2 % (49,2-70,3)	47,1 % (30,1-64,6)	69,8 % (55,5-81,2)
E	99,8 % (99,4-99,9)	99,8 % (99,3-99,9)	99,8 % (99,7-99,9)
VPP	94,6 % (84,2-98,6)	88,9 % (63,9-98,1)	97,4 % (84,6-99,7)
VPN	98,1 % (97,3-98,6)	98,4 % (97,4-99,0)	97,4 % (95,7-99,5)

IC95 %: intervalo de confianza del 95 %; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

TABLA 3. Análisis de los umbrales de ciclo de amplificación

	Ct n = 88	Ct TRAg discordantes n = 35	Ct TRAg no discordantes n = 53
Gen E (n = 69) Media (DE)	24,0 (6,8)	31,0 (4,4)	20,4 (4,7)
Gen N (n = 84) Media (DE)	25,4 (7,1)	31,5 (4,3)	19,9 (4,3)
Gen RdRp (n = 74) Media (DE)	25,6 (6,4)	31,7 (4,2)	22,0 (4,5)

Ct: ciclo de amplificación (por su sigla en inglés).

podría explicar la ausencia de diferencias por un sesgo de observación.

Se conoce que la RT-qPCR puede persistir detectable durante semanas o meses después de la infección inicial,¹² por lo que un resultado detectable no siempre indicaría capacidad de transmisión. En pacientes pediátricos, podría considerarse que los resultados discordantes TRAg-/RT-PCR+ (con Ct entre 29 y 35) se deban a la persistencia de ARN viral y que los síntomas obedezcan a otros virus respiratorios. Algunos autores que evaluaron la viabilidad del SARS-CoV-2 en cultivos¹³ no observaron aislamiento del virus en todas las muestras con resultados discordantes. Esto podría sugerir que es improbable que los pacientes sean infecciosos.

Entre las limitaciones del presente estudio se hallan:

- El cálculo del tamaño muestral: este se realizó con base en una sensibilidad del TRAg elevada según la información del fabricante, por lo que el poder estadístico final fue más bajo.
- No se realizó cultivo viral para evaluar la infectividad de las muestras discordantes ni se buscaron otros virus respiratorios que pudieran explicar los síntomas.

En conclusión, la precisión diagnóstica muestra que TRAg tiene una especificidad similar a la RT-qPCR, pero una sensibilidad considerablemente menor, sobre todo en niños de menos de 5 años. ■

REFERENCIAS

1. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol.* 2020; 58(6):e00512-20.
2. Walsh KA, Jordan K, Clyne B, Rohde D, et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect.* 2020; 81(3):357-71.
3. Aranha C, Patel V, Bhor V, Gogoi D. Cycle threshold values in RT-PCR to determine dynamics of SARS-CoV-2 viral load: An approach to reduce the isolation period for COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021; 93(12):6794-7.
4. Mina MJ, Parker R, Larremore DB. Rethinking COVID-19 test sensitivity - A strategy for containment. *N Engl J Med.* 2020; 383(22):e120.
5. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays: Interim guidance, 11 september 2020. [Acceso: 15 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334253>
6. Argentina. Ministerio de Salud. Consenso sobre el uso de pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2. Versión 2. Mayo 2021. [Acceso: 20 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/consenso-sobre-el-uso-de-pruebas-diagnosticas-para-sars-cov-2>
7. Villaverde S, Domínguez-Rodríguez S, Sabrido G, Pérez-Jorge C, et al. Diagnostic Accuracy of the Panbio Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antigen Rapid Test Compared with Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction Testing of Nasopharyngeal Samples in the Pediatric Population. *J Pediatr.* 2021; 232:287-89.e4.
8. González-Donapetry P, García-Clemente P, Bloise I, García-Sánchez C, et al. Think of the Children: Evaluation of SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test in Pediatric Population. *Pediatr Infect Dis J.* 2021; 40(5):385-88.
9. Argentina. Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Protocolo manejo frente a casos sospechosos y confirmados COVID19 en pediatría. 2021. [Acceso: 10 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/protocolo_de_manejo_de_casos_en_pediatría.pdf
10. Comité de Emergencia COVID 19. Protocolo de manejo hospitalario durante la fase de contención/mitigación. Buenos Aires: Hospital General de Niños Pedro de Elizalde; 8 de mayo de 2020.
11. Linares M, Pérez-Tanoira R, Carrero A, Romanyk J, et al. Panbio antigen rapid test is reliable to diagnose SARS-CoV-2 infection in the first 7 days after the onset of symptoms. *J Clin Virol.* 2020; 133:104659.
12. Herrero-Hernando C, Amadeo-Álvarez J, Elizari-Saco MJ, Martínez-Nadal S, Vila-Cerén C. Test de PCR a SARS-CoV-2 persistentemente positivo. No siempre la detección del virus es COVID-19. *An Pediatr (Barc).* 2020; 93(4):264-5.
13. Albert E, Torres I, Bueno F, Huntley D, et al. A. Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centres. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27(3):472.e7-10.