



Documento de consenso

Pruebas diagnósticas en COVID-19: valoración crítica de la evidencia

Begoña Pérez-Moneo Agapito^a, Rafael Martín Masot^b, M.^a José Rivero Martín^c

^aServicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Profesora asociada en Ciencias en la Salud. Universidad Complutense. Madrid. España • ^bSección de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Regional Universitario. Málaga. España • ^cServicio de Pediatría. Hospital Universitario. Fuencaballero. Madrid. Profesora asociada en Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid. España. En representación del Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap.

Publicado en Internet:
12-abril-2022

Begoña Pérez-Moneo Agapito:
begona.perez@salud.madrid.org

Resumen

Introducción: durante la pandemia COVID-19 se han publicado multitud de estudios sobre pruebas diagnósticas, orientados a determinar su precisión, el balance entre beneficios, riesgos, costes, equidad y factibilidad. Se presenta un resumen de las recomendaciones sobre las distintas pruebas disponibles y sobre las distintas características analíticas o radiológicas que pueden apoyar el diagnóstico o tener valor pronóstico.

Material y métodos: se formularon preguntas PICO, se realizó una búsqueda sistemática de información, se evaluó y se sintetizó la información obtenida y se clasificó siguiendo la metodología GRADE. Finalmente se elaboraron tablas de evidencia con recomendaciones.

Resultados y discusión: la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa se considera el patrón oro, siendo todas las marcas comerciales eficaces. Las muestras salivares presentan una validez similar a las nasofaríngeas, pudiendo ser una opción en contextos ambulatorios de baja prevalencia. Las pruebas antigénicas presentan menor sensibilidad y especificidad, aunque podrían ser consideradas en pacientes con síntomas de menos de cinco días de duración. Las pruebas serológicas son altamente específicas, ofreciendo mejores resultados tras 14 días del inicio y podrían ser de utilidad en casos de síndrome inflamatorio multisistémico. En casos moderados y graves se recomienda realizar analítica con LDH, proteína C reactiva, ferritina y procalcitonina, por el riesgo de coinfección. En estos pacientes, la ecografía a pie de cama podría ser una alternativa en caso de clínicos entrenados. La calidad de la evidencia es, en general, baja, y la mayoría de las recomendaciones presentan muy bajo grado de evidencia.

Palabras clave:

- COVID-19
- Diagnóstico
- Reacción en cadena de la polimerasa

Diagnostic tests in COVID-19: critical appraisal of the evidence

Abstract

Introduction: During the COVID-19 pandemic, many studies have been published on diagnostic tests, aimed at determining their accuracy, balance between benefits, risks, costs, fairness, and feasibility. A summary of the recommendations on the different tests available and on the different analytical or radiological characteristics that can support the diagnosis or have prognostic value is presented.

Material and methods: PICO questions were formulated and a systematic search for information was carried out. The information obtained was evaluated, synthesized, and classified following the GRADE methodology. Finally, evidence tables with recommendations were prepared.

Results and Discussion: Reverse transcription polymerase chain reaction is considered the gold standard, all trademarks are effective. Salivary samples have similar validity to nasopharyngeal samples and may be an option in low-prevalence outpatient settings. Antigenic tests have lower sensitivity and specificity, although they could be considered in patients with symptoms lasting less than 5 days. Serological tests are highly specific, offering better results 14 days after onset and could be useful in cases of multisystem inflammatory syndrome. In moderate and severe cases, analysis with LDH, C-reactive protein, ferritin and procalcitonin is recommended, due to the risk of coinfection. In these patients, bedside point of care-ultrasound could be an alternative in the case of trained clinicians. The quality of the evidence is, in general, low and most of the recommendations present a very low degree of evidence.

Key words:

- COVID-19
- Diagnosis
- Reverse transcription polymerase chain reaction

Cómo citar este artículo: Pérez-Moneo Agapito B, Martín Masot R, Rivero Martín MJ. Pruebas diagnósticas en COVID-19: valoración crítica de la evidencia. Rev Pediatr Aten Primaria. 2022;24:e1-e9.

INTRODUCCIÓN

Se presenta un resumen del apartado de la utilidad de las pruebas diagnósticas en COVID-19 pediátrico, que forma parte del documento COVID-19 en Pediatría: valoración crítica de la evidencia¹. El documento se ha actualizado con fecha 30 de noviembre de 2021, revisando las revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MA) publicados desde la primera versión del documento hasta dicha fecha. Se trata de dar respuesta a una serie de preguntas clínicas estructuradas y establecer una jerarquización de la importancia clínica de las medidas de efecto valoradas. Se ha determinado el riesgo de sesgo de los estudios seleccionados utilizando las herramientas QUADAS y Newcastle-Ottawa. Se han elaborado tablas de evidencia que están disponibles en el documento completo, presentándose en este artículo únicamente el resumen y las recomendaciones jerarquizadas en función de la calidad de la evidencia, los valores y preferencias, el balance entre beneficios, riesgos y costes, la equidad y la factibilidad.

La información proporcionada se debe combinar con la experiencia y las recomendaciones de los expertos para que pueda transformarse en protocolos útiles para nuestro sistema sanitario y nuestra sociedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración del documento original, publicado en <https://portal.guiasalud.es/>, se siguieron, en parte, las recomendaciones de su propio manual metodológico. Básicamente el proceso fue el siguiente: 1) formulación de las preguntas PICO (paciente-intervención-comparación-resultado) pertinentes; 2) búsqueda sistemática con elaboración de una estrategia de búsqueda específica para pruebas diagnósticas en diferentes bases de datos que incluyeron agencias y organizaciones, publicaciones, bases de datos (PubMed, EMBASE, web of science, etc.), bases de datos de medicina basada en la evidencia, guías de práctica clínica e informes

de evaluación; 3) evaluación y síntesis de la evidencia con la valoración de sus sesgos, y 4) clasificación del nivel de la evidencia y elaboración/graduación de recomendaciones siguiendo la metodología del sistema GRADE.

Las preguntas clínicas planteadas para el apartado de pruebas diagnósticas están enumeradas en la **Tabla 1**.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante los meses iniciales de la pandemia COVID-19 la posibilidad de diagnosticar correctamente la presencia o ausencia de enfermedad fue de importancia crítica, por lo que los estudios sobre realización de diferentes técnicas de transcripción inversa con reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR o PCR) fueron numerosos. En los meses posteriores se fueron añadiendo nuevas necesidades como rapidez, posibilidad de realizar cribados o estudios de seroprevalencia poblacionales o abaratar costes, lo que se traduce en la publicación de numerosos trabajos sobre tipos de muestra para análisis de RT-PCR, PCR rápida, test antigénicos o serología. Una vez establecido el diagnóstico, en adultos se observa que determinadas características clínicas, analíticas o radiológicas pueden apoyar el diagnóstico o tener valor pronóstico, lo que debe valorarse a su vez en población pediátrica.

Pruebas microbiológicas

La reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) se considera el patrón de oro para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 según indicaciones de la organización mundial de la salud². Esta técnica se basa en la detección de ARN del virus en la muestra proporcionada. Varios estudios básicos muestran que prácticamente todas las marcas comerciales de RT-PCR³ convencional, así como otras pruebas de detección de ácidos nucleicos, son eficaces y con excelente correlación con la carga viral, sin que ninguna de las variantes (genes diana) tengan una sensibilidad (S) y especificidad (E) del 100%.

Tabla 1. Preguntas PICO para responder

<p>3.1 ¿Cuál es la utilidad de las pruebas microbiológicas disponibles?</p> <ul style="list-style-type: none"> En pacientes de 0 a 18 años con sospecha de COVID-19 ¿qué pruebas complementarias deben realizarse para establecer el diagnóstico de infección? En pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de COVID-19 ¿la muestra para PCR y el tipo de prueba PCR influyen en la confirmación del diagnóstico? En pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de COVID-19 ¿la realización de pruebas de detección de antígenos frente a hacer PCR sirve para la confirmación del diagnóstico?
<p>3.2 ¿Cuál es la utilidad de las pruebas serológicas disponibles?</p> <ul style="list-style-type: none"> En pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de COVID-19 ¿la realización de serología frente a no hacerla tiene utilidad diagnóstica? En pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de COVID-19 ¿la realización de pruebas rápidas de anticuerpos frente a no hacerlas tiene utilidad diagnóstica?
<p>3.3 ¿Qué alteraciones analíticas se producen en los niños con COVID 19?</p> <ul style="list-style-type: none"> En pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de COVID-19 ¿la realización de analítica frente a no hacerla tiene utilidad en el diagnóstico?
<p>3.4 ¿Qué alteraciones radiológicas y ecográficas podemos encontrar en los niños con COVID 19?</p> <ul style="list-style-type: none"> En pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de COVID-19 ¿la realización de pruebas radiológicas frente a no hacerlas tiene utilidad en el diagnóstico?

Son estudios de elevada calidad metodológica, básicos.

Se debe tener en cuenta que la sensibilidad de la RT-PCR depende de varios factores, además del rendimiento de la propia prueba: momento de recolección de la muestra, tipo de muestra, calidad de recogida y del tipo particular de técnica.

La muestra preferida para el procesamiento de RT-PCR es la obtenida de tracto respiratorio. En pacientes graves se obtienen mejores valores de S y E en muestras de tracto respiratorio inferior, pero como este método no es accesible para el paciente sin ventilación mecánica, la siguiente localización con mejor rendimiento es la nasofaríngea (NF)⁴ tanto en niños como en adultos. Los estudios valorados tienen calidad moderada, ya que, aunque son observacionales, tienen bajo riesgo de sesgo y de preocupación por su aplicabilidad.

Hay numerosos estudios publicados sobre el rendimiento diagnóstico de otras muestras diferentes al frotis NF. En 2021 Di Pietro, *et al.*⁵ presentan un trabajo comparativo con muestras de aspirado NF (n = 300), obteniendo una concordancia del 92,0% (intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 88,3 a 94,6%). En enero de 2021 se publica una RS y MA⁶ de 16 estudios comparando S y E ponderadas de muestras de saliva y nasofaringe en ámbito ambu-

latorio siendo la S ponderada en saliva de 83,2% (IC 95%: 74,7 a 91,4%) y la E ponderada de 99,2% (IC 95%: 98,2 a 99,8%). El MA de 46 estudios realizado por Lee, *et al.*⁴ analiza el rendimiento en muestras nasales (11 estudios), salivares (25 estudios) y de orofaringe (seis solo de orofaringe y cuatro combinados con nasal); todos los estudios incluidos muestran un riesgo entre moderado y alto de sesgo. Los tres tipos de muestras obtienen valores de S menores que el frotis NF (S nasal 82%; IC 95%: 73 a 90%; S saliva 88%; IC 95%: 81 a 93%, S orofaringe 84%; IC 95%: 57 a 100% y S nasal + orofaringe 97%; IC 95%: 90 a 100%), por lo que concluyen que la muestra NF sigue siendo el patrón de referencia, aunque las otras muestras podrían ser utilizadas en algunas condiciones concretas. La calidad global de estos estudios es baja y no se desagregan los datos pediátricos.

La recogida en individuos sintomáticos es más rentable entre los 0-4 días. El MA de Mallet, *et al.*⁷ de 32 trabajos (n = 1023), con escasa representación pediátrica, presenta datos sobre porcentaje de detección respecto al tiempo de evolución, siendo la prueba más rentable la realizada en el periodo comprendido entre el día 1 y 4 de inicio de los síntomas (89% [IC 95%: 83 a 93]) cayendo al 54% (IC 95%: 47 a 61) cuando se obtiene entre los 10 y 14 días. En asintomáticos no se puede disponer de

esta referencia temporal, por lo que los valores de S y E son menores.

Dentro de las técnicas a pie de cama o en punto de atención, están las RT-PCR en tiempo real (rRT-PCR). Estos métodos ofrecen menor S y E que los convencionales y muestran diferencias en la concordancia de resultados⁸ respecto a las técnicas de RT-PCR convencionales y entre ellas, especialmente para detectar cargas virales bajas, dando resultados falsos negativos, siendo muy dependiente de la prueba utilizada, por lo que se debe conocer la prueba y sus características. En el MA realizado por Dinnes, *et al.*⁹ en 2020, actualizado en 2021¹⁰, se considera que ningún estudio de los 15 incluidos (n = 2325) tiene bajo riesgo de sesgo y en todos hay dudas sobre la aplicabilidad, aunque obtienen valores ponderados de S y E por encima del 90%.

Otra de las técnicas rápidas es la detección de antígenos de SARS-CoV-2. Estas pruebas se basan en la detección, mediante pruebas de inmunocromatografía o inmunoensayo, de proteínas (antígenos) pertenecientes al virus SARS-CoV-2. Generalmente se detecta la nucleoproteína del virus, al ser la más abundante. Esta proteína puede tener reactividad cruzada con otros coronavirus, por lo que lo ideal sería utilizar técnicas para detección de la proteína S (*spike*), más específica.

La revisión de Dinnes, *et al.* de 2021¹⁰ incluye el análisis de 58 estudios sobre pruebas antigénicas; su calidad metodológica ha mejorado respecto a la evaluación anterior y hay muchas marcas de test que cumplen los requisitos de la OMS respecto a S >80% y E >97%. Los resultados ponderados son: para individuos sintomáticos (27 estudios, n = 15 530) S 72,0%; IC 95%: 63,7 a 79% y E 99,5%; IC 95%: 98,5 a 99,8%, para individuos asintomáticos (10 estudios, n = 1581) S 58,1%; IC 95%: 40,2 a 74,1% y E 98,9%; IC 95%: 93,6 a 99,8%. Concluyen que las pruebas que reúnen los requisitos de la OMS podrían ser utilizadas en sustitución de la RT-PCR en pacientes sintomáticos durante los primeros siete días de evolución. Estas pruebas no deberían usarse para despistajes de pacientes asintomáticos sin contacto conocido pues su S no supera el 40%.

Sood, *et al.*¹¹ publican en 2021 un trabajo sobre el rendimiento de 774 pruebas antigénicas nasales en pacientes pediátricos con síntomas o contactos estrechos asintomáticos y lo comparan con una RT-PCR en saliva recogida por uno mismo. Se obtiene una concordancia positiva global del 56,2%, que asciende al 93,8% en niños con umbral de ciclos inferior a 25, por lo que concluyen que la muestra nasal anterior puede ser una alternativa válida para detectar niños asintomáticos con capacidad infectiva, sobre todo si se realiza de forma seriada. En la valoración de sesgos hay preocupación tanto por la prueba índice como por la de referencia.

Los autores de la HIQA¹² proponen que la estrategia de uso de las diferentes técnicas (convencionales o rápidas) sea una estrategia cohesionada, nacional, que elija la prueba correcta, para el paciente correcto y en el momento adecuado.

De la evidencia a la recomendación

En general la calidad de la evidencia es baja. La mayor parte de los estudios de pruebas diagnósticas ofrecen dudas sobre la selección de pacientes y en algunos casos la prueba de referencia no es la adecuada. En casi todos los MA existe preocupación sobre la aplicabilidad. La mayor parte de la evidencia disponible es indirecta al basarse en estudios con pacientes adultos, aunque ya empieza a haber estudios realizados solo en población pediátrica.

El usuario preferirá que se le realice la prueba de mayor rendimiento, RT-PCR nasofaríngea. Pero existen alternativas menos molestas a esta muestra, y pruebas más baratas y rápidas, como las pruebas de detección de antígenos. Tras el análisis de estos puntos, se plantean las recomendaciones de la **Tabla 2**.

Pruebas serológicas

Las distintas pruebas miden distintas inmunoglobulinas (Ig) o combinación de ellas, así como anticuerpos contra distintas partes del virus. Diversos estudios analizaron la precisión diagnóstica de las pruebas serológicas frente a la determinación mediante RT-PCR. El empleo de las pruebas no fue

Tabla 2. Resumen de las recomendaciones

Pruebas	Calidad	Comentarios
Pruebas de detección genética basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	Calidad alta	La reacción en cadena de la polimerasa, con transcripción inversa (RT-PCR), se considera el patrón de oro para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2. Todas las marcas comerciales de RT-PCR convencional son eficaces y con excelente correlación con la carga viral, sin que ninguna de las variantes (genes diana) tenga una sensibilidad y especificidad del 100%
	Fuerte a favor	En pacientes de 0 a 18 años con sospecha de infección por SARS-CoV-2 se recomienda realizar RT-PCR como prueba microbiológica de confirmación de la presencia de infección SARS-CoV-2
	Calidad moderada	La mejor muestra para el procesamiento de RT-PCR es la obtenida de tracto respiratorio. Aunque en pacientes graves las muestras de tracto inferior mejoran la sensibilidad, en la mayoría de los pacientes presenta buen rendimiento diagnóstico la muestra nasofaríngea
	Fuerte a favor	Se recomienda que la muestra preferente para diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 sea la muestra obtenida de nasofaringe
Tipo de prueba PCR y muestra	Calidad baja	Las muestras de saliva presentan una validez similar a las de nasofaringe (sensibilidad 83,2% (IC 95%: 74,7 a 91,4); especificidad 99,2% [IC 95%: 98,2 a 99,8])
	Débil a favor	Se recomienda que la muestra salivar se considere como alternativa válida en contextos ambulatorios de baja prevalencia para diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2
	Calidad baja	Las PCR rápidas presentan una sensibilidad discretamente menor que la RT-PCR convencional (sensibilidad 95,2% [IC 95%: 82,7 a 98,3]; especificidad 98,9% [IC 95%: 97,4 a 99,5])
	Débil a favor	Se recomienda que la prueba RT-PCR rápida se haga únicamente cuando el tiempo de espera para una RT-PCR no sea asumible
Pruebas antigénicas	Calidad moderada/baja	Las pruebas de detección antigénica presentan, en comparación con la RT-PCR convencional, una baja sensibilidad y alta especificidad. En población pediátrica se ha estimado una sensibilidad de 45,4% (IC 95%: 34,1 a 57,2) y una especificidad de 99,8% (IC 99,4 a 99,9). En adultos se estima una sensibilidad de 57,0%; IC 95%: 63,7 a 79% y E 99,5%; IC 95%: 98,5 a 99,8%
	Débil a favor	Se recomienda que la realización de prueba de antígenos rápida sea considerada como una prueba rápida, orientadora, en pacientes con sintomatología compatible de menos de 5 días de duración, debiéndose realizar una RT-PCR si el resultado es negativo y persiste la duda diagnóstica
	Calidad moderada/baja	Las pruebas antigénicas en pacientes asintomáticos muestran una S ponderada de 58,1%; IC 95%: 40,2 a 74,1% y un E ponderada 98,9%; IC 95%: 93,6 a 99,8%. En individuos asintomáticos sin contacto la S no alcanza el 40%
	Débil a favor	Se puede recomendar la realización de una prueba antigénica seriada en pacientes asintomáticos con contacto conocido con el SARS-CoV-2
	Débil en contra	No se puede recomendar la prueba antigénica para pacientes asintomáticos sin contacto conocido por el escaso rendimiento de la prueba
Pruebas serológicas	Calidad muy baja	En general, la presencia de anticuerpos en cualquier prueba serológica es altamente específica de la enfermedad. Las pruebas serológicas ofrecen mejores resultados cuando se realizan después de, aproximadamente, 14 días tras el inicio de los síntomas
	Débil a favor	Se recomienda valorar el empleo de pruebas serológicas después de 14 días tras el inicio de los síntomas y, por tanto, tienen escaso valor para diagnosticar infección aguda.
	Calidad muy baja	Entre los distintos métodos, CLIA (<i>chemiluminescence immunoassay</i>) y ELISA (<i>enzyme linked immunosorbent assay</i>) ofrecen mejores resultados en términos de sensibilidad que LFIA (<i>lateral flow immunoassay</i>), siendo CLIA ligeramente superior a ELISA.
	Débil a favor	Se recomienda valorar realizar CLIA y ELISA ya que ofrecen mejores resultados en términos de sensibilidad que LFIA, siendo CLIA ligeramente superior a ELISA
	Calidad muy baja	Respecto al tipo de inmunoglobulina (Ig), las pruebas que determinan IgA presentan menor especificidad
	Débil en contra	Se recomienda no realizar test que determinan IgA puesto que presentan menor especificidad
	Calidad muy baja	Las pruebas serológicas podrían ser una herramienta diagnóstica útil en pacientes con sospecha de infección evolucionada y resultados de RT-PCR repetidamente negativos
	Fuerte a favor	Se recomienda el empleo de pruebas serológicas en casos de SIM-PedS en los que las pruebas de amplificación del ácido nucleico ofrezcan resultados repetidamente negativos
Pruebas analíticas	Calidad muy baja	Los pacientes con COVID-19 presentan marcadores inespecíficos de infección e inflamación (proteína C reactiva, procalcitonina, ferritina y LDH), y son más frecuentes en pacientes sintomáticos que en asintomáticos. No existen datos suficientes para conocer qué alteraciones analíticas se asocian con mayor gravedad
	Débil en contra	Se recomienda no realizar analítica en casos leves
	Débil a favor	Se recomienda valorar la realización de analítica en casos moderados y graves. No existen datos suficientes para conocer qué alteraciones analíticas se asocian con mayor gravedad, aunque la elevación de marcadores de inflamación, la linfopenia y el índice neutrófilos/linfocitos parecen asociarse más frecuentemente a los casos graves
Pruebas radiológicas	Calidad baja	Hay un alto porcentaje de pacientes pediátricos con diagnóstico de COVID-19 con radiografía de tórax y TC torácico sin alteraciones (40-77%). La TC torácica no aporta ventajas en el manejo de los menores de 18 años con COVID-19 excepto en casos graves
	Fuerte en contra	Se recomienda no realizar TC torácica en los menores de 18 años con COVID-19, excepto en casos graves con compromiso respiratorio
	Débil a favor	Se recomienda realizar Rx tórax y/o TC en menores de 18 años con enfermedades subyacentes o infección COVID-19 moderada/grave
	Calidad muy baja	Los hallazgos ecográficos más frecuentes en pacientes COVID-19 son el engrosamiento pleural y las líneas B
	Débil a favor	Se recomienda valorar usar la ecografía a pie de cama como alternativa al uso de Rx tórax y de la TC en manos de clínicos entrenados

sistemático entre los estudios incluidos siendo, además, en su mayoría de tipo caso-control. La S combinada fue muy baja para los test serológicos en las dos primeras semanas del inicio de la infección, con buenos datos de E¹³. Por tanto, en pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2, la realización de serología puede tener utilidad diagnóstica cuando se realiza después de, aproximadamente, 14 días tras el inicio de los síntomas, pues es cuando adquieren mejor precisión diagnóstica¹⁴.

Respecto al empleo de los distintos métodos serológicos (CLIA [*chemiluminescence immunoassay*], ELISA [*enzyme linked immunosorbent assay*], LFIA [*lateral flow immunoassay*]), distintos estudios evaluaron la precisión diagnóstica de ellos, siendo en su mayoría de tipo caso-control. La mayoría observó que el rendimiento de LFIA fue más variable que los test CLIA o ELISA^{13,15}, advirtiendo algunos estudios mejor S en los test CLIA que en los test ELISA.

Recientemente, Hoschler, *et al.*¹⁶ han analizado la sensibilidad y la especificidad de la determinación de anticuerpos IgG mediante muestra de fluido oral, obteniendo una S del 80% (IC 95%: 71 a 88%) y una E del 99% (IC 95%: 98 a 100%). La determinación se realizó en 746 niños asintomáticos en el Reino Unido y se utilizó como patrón de referencia la determinación serológica con el test Abbot Architect SARS-CoV-2 IgG kit®. Podría ser útil para determinar la seroprevalencia, aunque no se conoce la cinética de anticuerpos mediante la determinación con este test.

Se identificaron varios estudios de pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-PedS)¹⁷. Se observó que la RT-PCR fue positiva en un 30-50% de los pacientes, en tanto que los anticuerpos IgG fueron positivos en aproximadamente el 80% de los casos. El empleo de test serológicos no fue uniforme en todos los estudios. La serología puede tener utilidad diagnóstica en casos de SIM-PedS en los que las pruebas RT-PCR ofrezcan resultados repetidamente negativos.

De la evidencia a la recomendación

La calidad de la evidencia fue, en general, baja o muy baja. Siguiendo la metodología GRADE, todas las recomendaciones presentan muy bajo grado de evidencia, al ser los estudios, en su mayoría, de tipo caso-control y con alto riesgo de sesgos. Hubo alta variabilidad entre los distintos estudios incluidos en los MA, con una alta heterogeneidad entre ellos, y un escaso consenso a la hora de definir conceptos clave como el tiempo desde el inicio de los síntomas en algunos estudios. Por otra parte, el hecho de que la mayoría de los estudios analizados se refieran a población adulta hace que los resultados deban ser tomados con cautela, considerándose la evidencia en su mayoría, indirecta. Los test serológicos no se pueden plantear como una alternativa más cómoda o rápida a las pruebas de referencia (RT-PCR) por su sensibilidad diagnóstica en la fase aguda. Un uso racional de las mismas puede ser beneficioso, siendo una prueba bien aceptada por la población, las recomendaciones para su uso quedan reflejadas en la **Tabla 2**.

Pruebas analíticas

La IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) recomienda las siguientes pruebas de laboratorio en los pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2¹⁸: en pacientes asintomáticos es poco probable que sea necesaria la determinación de marcadores hematológicos o bioquímicos; en los pacientes sintomáticos, la realización de un hemograma y marcadores de inflamación (proteína C reactiva y/o ferritina), y determinación de D-dímero pueden estar indicados; dada la frecuencia de coinfecciones con patógenos bacterianos puede ser recomendable la determinación de procalcitonina.

Las alteraciones analíticas encontradas corresponden a marcadores inespecíficos de infección e inflamación, siendo más frecuentes en pacientes sintomáticos que asintomáticos¹⁹. Parece haber un efecto de inducción de citopenia sobre todo en los adolescentes²⁰. Algunos autores proponen utilizar y monitorizar como biomarcadores en pacien-

tes hospitalizados la proteína C reactiva, procalcitonina y LDH, pero los estudios en los que se basan son de baja calidad²¹.

De la evidencia a la recomendación

Los estudios realizados en población pediátrica son de tipo observacional y en muchos casos con un número escaso de pacientes. Se realizó valoración de sesgos con la escala Newcastle-Ottawa (ver documento original). En niños con afectación leve puede no estar indicado realizar estudio de laboratorio. La linfopenia, marcador bioquímico en adultos con COVID-19, solo aparece en un 10,8-21% de los pacientes pediátricos sintomáticos. La elevación de proteína C reactiva y procalcitonina podría servir para descartar infecciones asociadas y valorar la necesidad de realizar pruebas de imagen. La linfocitosis y la elevación de la proteína C reactiva es más frecuente en pacientes sintomáticos que en asintomáticos.

Ante la sospecha de SIM-PedS es necesario estudiar el recuento de leucocitos, D-dímero, troponina y péptido natriurético si estuviera disponible, ya que la elevación de biomarcadores de inflamación es necesaria para el diagnóstico. No existen datos suficientes para conocer qué alteraciones analíticas se asocian con mayor gravedad, aunque la elevación de marcadores de inflamación (proteína C reactiva, procalcitonina, dímero D y ferritina), la linfopenia y el índice neutrófilos/linfocitos parecen asociarse más frecuentemente a los casos graves. Ver [Tabla 2](#) de recomendaciones.

Pruebas radiológicas

Dado que la COVID-19 es una enfermedad respiratoria se ha planteado si las imágenes de tórax podrían utilizarse para diagnosticar a las personas que tienen síntomas. En la RS de Islam, et al.²² los resultados de S de estas pruebas son buenos: 87,9% para la tomografía computarizada (TC) (IC 95%: 84,6 a 90,6%), 80,6% la radiografía (Rx) tórax (IC 95%: 69,1 a 88,6%) y 86,4% en la ecografía (IC 95%: 72,7 a 90,4%); con una especificidad más moderada del 80% (IC 95%: 74,9 a 86,4%), 71,5% (IC

95%: 59,8 a 80,8%) y 54,6% (IC 95%: 35,3 a 72,6%) respectivamente. Sin embargo, los hallazgos radiológicos son indistinguibles de otras infecciones víricas.

La alteración de la radiografía de tórax más frecuente en niños con COVID-19 son los infiltrados perihiliares bilaterales (58-93%) y en la TC las opacidades en vidrio esmerilado y su localización en lóbulos inferiores. Otros hallazgos son los infiltrados parcheados irregulares²³.

Los hallazgos ecográficos consisten en engrosamiento pleural y líneas B fundamentalmente²⁴.

De la evidencia a la recomendación

Los estudios encontrados son series de casos, siendo la calidad de la evidencia baja. En la infección asintomática y en la infección leve hay un alto porcentaje de pacientes pediátricos con diagnóstico de COVID-19 con Rx de tórax y TC torácico sin alteraciones, (40-99%), por lo que no estaría indicado su uso en estos casos. No se recomienda realizar TC torácica en los menores de 18 años con COVID-19, excepto en casos graves con compromiso respiratorio. La ecografía a pie de cama puede ser una alternativa al uso de Rx tórax y de la TC en manos de clínicos entrenados; es una técnica ágil, accesible y no invasiva. Además, evita la radiación y minimiza los riesgos de dispersión del virus al disminuir los desplazamientos del paciente. Ver [Tabla 2](#) de las recomendaciones.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo. Financiación: ninguna.

Contribución de cada autor: todos los autores han participado en el diseño, elaboración, redacción y corrección del manuscrito.

ABREVIATURAS

CLIA: chemiluminescence immunoassay • **E:** especificidad • **ELISA:** enzyme linked immunosorbent assay • **HIQA:** Health Information and Quality Authority • **IC 95%:** intervalo de confianza al 95% • **IFCC:** International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine • **LFIA:** lateral flow immunoassay • **MA:** metaanálisis • **NF:** nasofaríngea • **PCR/RT-PCR:**

reacción en cadena de la polimerasa • **PICO**: paciente-intervención-comparación-resultado • **RS**: revisiones sistemáticas • **Rx**: radiografía • **S**: sensibilidad • **SIM-PedS**: síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico • **TC**: tomografía computarizada.

AGRADECIMIENTOS

Miembros del Grupo de Trabajo Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap que han participado en este documento: Pilar Aizpurua Galdeano (centro de salud Ondarreta, San Sebastián), María Aparicio Rodrigo (Centro de salud Entrevías, Madrid), Jaime Javier Cuervo Valdés (Centro de salud Ciudad Jardín, Badajoz), Ana Isabel Díaz Cirujano (Centro de salud Rosa Luxemburgo, Madrid), María Jesús Esparza Olcina (Madrid), María Mercedes Fernández Rodríguez (Centro de salud Potes, Madrid), Paz González Rodríguez (Centro de salud Barrio del Pilar, Madrid), Blanca Jua-

nes de Toledo (Centro de salud Collado Villalba, Madrid), Victoria Martínez Rubio (Centro de salud Los Fresnos, Torrejón de Ardoz, Madrid), Eduardo Ortega Páez (UGC Maracena, Distrito Metropolitano, Granada), Leo Perdikidis Olivieri (Centro de salud Juncal, Torrejón de Ardoz, Madrid), Enrique Rodríguez-Salinas Pérez (Centro de salud Colmenar Viejo Norte, Madrid), Juan Ruíz-Canela Cáceres (Sevilla), María Salomé Albi Rodríguez (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid), Sergio Flores Villar (Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Barcelona), Álvaro Gimeno Díaz de Atauri (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid), Javier González de Dios (Hospital General Universitario de Alicante, Alicante), Rafael Martín Masot (Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga), Carlos Ochoa Sangrador (Complejo Asistencial de Zamora, Zamora), Giordano Pérez Gaxiola (Hospital Pediátrico de Sinaloa «Dr. Rigoberto Aguilar Pico», México), Begoña Pérez-Moneo Agapito (Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid), María José Rivero Martín (Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid).

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap. COVID-19 en Pediatría: valoración crítica de la evidencia. En: GuíaSalud [en línea]. [consultado el 05/01/2022]. Disponible en https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2021/04/gpc_610_covid_pediatria_compl.pdf
2. Laboratory testing of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases: interim guidance, 17 January 2020. En: WHO [en línea] [consultado el 10/01/2022]. Disponible en [www.who.int/publications-detail-redirect/laboratory-testing-of-2019-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-in-suspected-human-cases-interim-guidance-17-january-2020](http://www.who.int/publications-detail-redirect/laboratory-testing-of-2019-novel-coronavirus-(2019-ncov)-in-suspected-human-cases-interim-guidance-17-january-2020)
3. Ravi N, Cortade DL, Ng E, Wang SX. Diagnostics for SARS-CoV-2 detection: A comprehensive review of the FDA-EUA COVID-19 testing landscape. *Biosens Bioelectron.* 2020;165:112454.
4. Lee RA, Herigon JC, Benedetti A, Pollock NR, Denkinger CM. Performance of Saliva, Oropharyngeal Swabs, and Nasal Swabs for SARS-CoV-2 Molecular Detection: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2021;59:e02881-20.
5. Di Pietro GM, Capecci E, Luconi E, Lunghi G, Bosis S, Bertolozzi G, et al. Diagnosis of SARS-CoV-2 in children: accuracy of nasopharyngeal swab compared to nasopharyngeal aspirate. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40:1155-60.
6. Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiller I, Yao M, Dendukuri N, McDonald EG, et al. Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2021;181:353-60.
7. Mallett S, Allen AJ, Graziadio S, Taylor SA, Sakai NS, Green K, et al. At what times during infection is SARS-CoV-2 detectable and no longer detectable using RT-PCR-based tests? A systematic review of individual participant data. *BMC Med.* 2020;18:346.
8. Nagura-Ikeda M, Imai K, Tabata S, Miyoshi K, Murahara N, Mizuno T, et al. 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.
9. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Ditttrich S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8:CD013705.
10. Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, Taylor M, Adriano A, Davenport C, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3:CD013705.
11. Sood N, Shetgiri R, Rodriguez A, Jimenez D, Tremmino S, Daflos A, et al. Evaluation of the Abbott BinaxNOW rapid antigen test for SARS-CoV-2 infection in chil-

- dren: Implications for screening in a school setting. *PLoS One*. 2021;16:e0249710.
12. Health Information and Quality Authority. Evidence summary for accuracy of molecular and antigen detection tests for the diagnosis of COVID-19 using alternative clinical specimens or sites. 21 August 2020. En: HIQA [en línea] [consultado el 29/11/2020]. Disponible en www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-08/Evidence-summary-for-alternative-specimens-for-SARS-CoV-2-detection.pdf
 13. Chen M, Qin R, Jiang M, Yang Z, Wen W, Li J. Clinical applications of detecting IgG, IgM or IgA antibody for the diagnosis of COVID-19: A meta-analysis and systematic review. *Int J Infect Dis*. 2021;104:415-22.
 14. Mekonnen D, Mengist HM, Derbie A, Nibret E, Munshea A, He H, et al. Diagnostic accuracy of serological tests and kinetics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibody: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020;31:e2181.
 15. Serrano MM, Rodríguez DN, Palop NT, Arenas RO, Córdoba MM, Mochón MDO, et al. Comparison of commercial lateral flow immunoassays and ELISA for SARS-CoV-2 antibody detection. *J Clin Virol*. 2020;129:104529.
 16. Hoschler K, Ijaz S, Andrews N, Ho S, Dicks S, Jegatheesan K, et al. SARS Antibody Testing in Children: Development of Oral Fluid Assays for IgG Measurements. *Microbiol Spectr*. 2022;10:e0078621.
 17. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Hayden MK, Lee MJ, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing. *Clin Infect Dis*. 2020;12:ciaa1343.
 18. Thompson S, Bohn MK, Mancini N, Loh TP, Wang CB, Grimmler M, et al. IFCC Interim Guidelines on Biochemical/Hematological Monitoring of COVID-19 Patients. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58:2009-16.
 19. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, Hsieh WC, Benoit J, Ballout RA, et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. *Clin Biochem*. 2020;81:1-8.
 20. Karbuz A, Akkoc G, Bedir Demirdag T, Yilmaz Ciftoglu D, Ozer A, Cakir D, et al. Epidemiological, Clinical, and Laboratory Features of Children With COVID-19 in Turkey. *Front Pediatr*. 2021;9:631547.
 21. Storch-de-Gracia P, Leoz-Gordillo I, Andina D, Flores P, Villalobos E, Escalada-Pellitero S, et al. Espectro clínico y factores de riesgo de enfermedad complicada en niños ingresados con infección por SARS-CoV-2. *An Pediatr*. 2020;93:323-33.
 22. Islam N, Ebrahimzadeh S, Salameh JP, Kazi S, Fabiano N, Treanor L, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3:CD013639.
 23. Shelmerdine SC, Lovrenski J, Caro-Domínguez P, Toso S, Collaborators of the European Society of Paediatric Radiology Cardiothoracic Imaging Taskforce. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: a systematic review of imaging findings. *Pediatr Radiol*. 2020;50:1217-30.
 24. Denina M, Scolfaro C, Silvestro E, Pruccoli G, Mignone F, Zoppo M, et al. Lung ultrasound in children with COVID-19. *Pediatrics*. 2020;146:e20201157.