

EVALUACIÓN DEL RENDIMIENTO DEL KIT DE DETECCIÓN DE ANTÍGENOS COVID-19 (COLLOIDAL GOLD) NEWGENE BIOENGINEERING FRENTE A TEST RÁPIDO DE ANTÍGENO ESTÁNDAR Y RT-PCR EN PACIENTES CON SOSPECHA DE INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

RESPONSABLES

Investigador principal

M.^a Josefa Soriano Ruiz
Hospital Universitario de Torrevieja
Hospital del Vinalopó

Promotor del estudio

Safadifarma, S.L.
Cl. Martinez Cubells, 10 -Pta. 11, 46002, Valencia

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. OBJETIVOS	4
1.1. Objetivo principal.....	4
1.2. Objetivos secundarios	4
2. MÉTODOS	4
2.1. Diseño del estudio.....	4
2.2. Centros participantes	5
2.3. Población de pacientes	6
2.3.1. Criterios de selección	6
2.4. Variables incluidas.....	6
2.4.1. Variables incluidas en el CRD	6
2.5. Análisis estadístico	7
3. RESULTADOS	8
A. RESULTADOS DEL RENDIMIENTO DEL TEST NEWGENE FRENTE A TEST RÁPIDO DE ANTÍGENOS DE REFERENCIA.	9
B. RESULTADOS DEL RENDIMIENTO DEL TEST NEWGENE FRENTE A TEST RÁPIDO DE ANTÍGENOS DE REFERENCIA y RT-PCR.....	10
C. RESULTADOS DEL RENDIMIENTO DEL TEST NEWGENE FRENTE A RT-PCR	12
D. RESULTADO DE SENSIBILIDAD DEL TEST DE ANTÍGENOS NEWGENE FRENTE A TEST DE ANTÍGENOS DE REFERENCIA POR CENTRO DE SALUD	13
4. CONCLUSIONES	14

RELACIÓN DE TABLAS

Tabla 1: Distribución de pacientes en función de la sintomatología

Tabla 2: Rendimiento en el total de pacientes frente a test de antígenos de referencia

Tabla 3: Rendimiento en pacientes con síntomas de 1 a 7 días frente a test de antígenos de referencia

Tabla 4: Rendimiento en el total de pacientes frente a test de antígenos de referencia

Tabla 5: Rendimiento en el total de pacientes frente a test de antígenos de referencia y frente a RT-PCR

Tabla 6: Rendimiento en pacientes con síntomas de 1 a 7 días frente a test de antígenos de referencia y frente a RT-PCR

Tabla 7: Rendimiento en pacientes asintomáticos frente a test de antígenos de referencia y frente a RT-PCR

Tabla 8: Rendimiento en el total de pacientes frente a RT-PCR

Tabla 9: Rendimiento en pacientes con síntomas frente a RT-PCR

Tabla 10: Rendimiento en pacientes asintomáticos frente a RT-PCR

RELACIÓN DE FIGURAS

Figura 1: Distribución de la sensibilidad en función del resultado obtenido en cada uno de los ocho centros participantes

LISTADO DE ABREVIATURAS

ARN: Ácido ribonucleico

CE: Conformidad europea

CEIm: Comités de Ética de la Investigación con medicamentos

CS: Centro de salud

CSI: Centro sanitario integrado

Dpto.: Departamento

PDIA: Prueba de Diagnóstico de Infección Activa

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (*Reverse transcription polymerase chain reaction*)

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

1. OBJETIVOS

1.1. Objetivo principal

Evaluar el rendimiento del Kit de detección de antígenos COVID-19 (*Colloidal gold*) Newgene Bioengineering, frente al test rápido de antígeno estándar y frente a la prueba PCR en pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2.

1.2. Objetivos secundarios

Evaluar la fiabilidad de esta prueba en aquellos pacientes asintomáticos.

2. MÉTODOS

2.1. Diseño del estudio

El diseño del proyecto consiste en un estudio postcomercialización observacional de carácter prospectivo y multicéntrico, de productos sanitarios que cuentan con marcado CE.

Debido a la necesidad de métodos de diagnóstico precoz, se desea estudiar el rendimiento del Kit de detección de antígenos COVID-19 (*Colloidal gold*) Newgene Bioengineering. Se trata de una prueba de inmunoensayo cualitativo (inmuncromatografía por conjugado de oro coloidal) para la detección de la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2 mediante el uso de anticuerpos monoclonales sensibles. La detección cualitativa de la infección se realiza mediante esputo y/o saliva. El resultado se obtiene en un tiempo rápido aproximado entre 4 y 15 minutos.

Se estimó un total de 1600 pacientes participantes, teniendo en cuenta una prevalencia del 5% e introduciendo los datos de sensibilidad y especificidad de los test obtenidos en el ensayo clínico, de 96,5 % y 99% respectivamente. Para ello se decidió realizar una tabla 2x2, comparando los resultados obtenidos de dicha prueba con la "*gold standard*". Además, se incluyeron tablas descriptivas con las frecuencias y porcentajes de los síntomas en función del perfil del paciente.

La recogida de datos (periodo de reclutamiento) se realizó durante cuatro semanas, comprendidas entre el 12 de enero y el 4 de febrero.

En el estudio participaron ocho centros de salud de Atención Primaria. Cuatro de estos centros pertenecientes al Departamento de Salud de Torre Vieja y cuatro centros pertenecientes al Departamento de Salud de Elche-Crevillente.

El investigador principal proporcionó antes del inicio del estudio, los datos personales de sus colaboradores a PORIB Gestión Eficiente de la Salud S.L., empresa encargada de gestionar, monitorizar y desarrollar el análisis de los datos del estudio. El equipo investigador estaba formado por once profesionales: ocho investigadores colaboradores, todos ellos pertenecientes al Servicio de Enfermería. Además, el equipo contaba con una Investigadora Coordinadora a nivel asistencial, Adjunta a la Dirección de Enfermería, un Investigador Coordinador clínico, Jefe del Servicio de Medicina Preventiva de los dos hospitales participantes y la Investigadora Principal, Directora Corporativa de Enfermería de ambos hospitales.

El investigador identificado para cada centro se encargó de la recogida de muestras. El test Newgene Bioengineering se realizó y se comparó con la prueba RT-PCR y con el test de antígenos estándar, al ser considerados ambos métodos Pruebas de Diagnóstico de Infección Activa de referencia en el ámbito de la Salud Pública. De esta manera, a todos los pacientes participantes en el estudio, se les realizó dos pruebas diagnósticas: la prueba de referencia escogida en función del algoritmo oficial del Ministerio de Sanidad más el test de antígeno en estudio:

- **PCR + test de antígeno en estudio o,**
- **Test de antígeno de referencia + test de antígeno en estudio.**

Los investigadores fueron los encargados de completar las variables del cuaderno de recogida de datos detalladas en el punto 2.4.1. que posteriormente fueron volcadas a una base de datos para su revisión y análisis. Los datos han sido analizados por PORIB Gestión Eficiente de la Salud, con oficinas sitas en Calle Catedrático Agustín Escardino 9, 46980 Paterna (Valencia).

El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de los Hospitales Universitarios de Torrevieja y Elche-Vinalopó.

2.2. Centros participantes

DPTO. DE SALUD TORREVIEJA			
CÓDIGO DEL CENTRO	CENTRO DE SALUD	DIRECCIÓN	TELÉFONO CS
001	CSI LA LOMA	C/ Virgen del Mar, s/n 03180 Torrevieja	965290340
002	CSI ACEQUION	C/Urbano Arregui nº6 03185 Torrevieja	695290315
003	CS SAN LUIS	C/Pujol, s/n 03184 Torrevieja	965290270
004	CAP PATRICIO PEREZ	C/ Patricio Pérez 37, 03181 Torrevieja	966926868
DPTO. DE SALUD ELCHE – CREVILLENTE			
CÓDIGO DEL CENTRO	CENTRO DE SALUD	DIRECCIÓN	TELÉFONO CS
005	CS TOSCAR	C/Vicente Fuentes Sansano,36	966619100
006	CS CARRUS	C/Alfredo Sánchez Torres, nº8	966912445
007	CS PLA VINALOPO	C/ Tónico Sansano Mora, 14	966679803
008	CS SAPENA	C/Dr.Sapena, 91	965721400

2.3. Población de pacientes

COVID-19 es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda que la población es muy susceptible de sufrir. Actualmente los pacientes infectados por coronavirus pueden presentar síntomas o ser asintomáticos. Las personas infectadas que permanecen asintomáticas desempeñan un papel crucial en el curso de la pandemia. La población objeto de estudio será todo paciente con sospecha de infección por SARS-CoV-2, asintomático o sintomático que cumpla con los siguientes criterios:

2.3.1. Criterios de selección

- **Criterios de inclusión**

- Paciente con sospecha de infección por SARS-CoV-2 con indicación para una prueba de RT-PCR y/o test rápido de antígeno estándar.
- Paciente con capacidad de entender el procedimiento de la hoja de información al paciente
- Consentimiento informado por escrito
- Pacientes mayores de 18 años

- **Criterios de exclusión**

- Pacientes no dispuestos o incapaces de seguir las instrucciones
- Pacientes con edad por debajo de 18 años
- Pacientes que no puedan escupir.

2.4. Variables incluidas

2.4.1. Variables incluidas en el CRD

Centro:

Código del paciente

Fecha de cumplimentación:

Variables de datos clínicos:

- Fecha de inicio de los primeros síntomas ____ / ____ / ____ (dd/mm/aaaa)
- Fecha de diagnóstico / de sospecha ____ / ____ / ____ (dd/mm/aaaa)
- **Asintomático:** Sí [] No []
- **Fiebre:** Sí [] No [] __, __ °C

Signos/Síntomas

- Tos: Sí NO NC
- Neumonía: Sí NO NC
- Dolor de garganta: Sí NO NC
- Escalofríos: Sí NO NC

- Coriza: SÍ NO NC
- Mialgia: SÍ NO NC
- Dificultad Respiratoria: SÍ NO NC
- Vómitos: SÍ NO NC
- Diarrea: SÍ NO NC
- Síndrome de Distress Respiratorio Agudo: SÍ NO NC
- Otros cuadros respiratorios graves: SÍ NO NC
- Fallo renal agudo: SÍ NO NC

Otros síntomas (citar):

Variables datos laboratorio:

Fecha de recepción en laboratorio: ____ / ____ / ____ (dd/mm/aaaa)

Fecha de diagnóstico de laboratorio: ____ / ____ / ____ (dd/mm/aaaa)

Detección de:	Resultado					
	Positivo	Negativo	Indeterminado	No realizado	Fecha prueba	Título
Ácido nucleico						
Antígeno Estándar						
Antígeno (Colloidal gold) Newgene Bioengineering						

2.5. Análisis estadístico

Se ha calculado la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la prueba. Se han analizado los datos en conjunto, para todo el periodo de reclutamiento y por centro de salud, tanto para pacientes asintomáticos como para sintomáticos, así como para el global de la muestra.

Por otra parte, se ha realizado una tabla de frecuencias de los síntomas, con el número de individuos y el porcentaje y un análisis descriptivo de los días de síntomas.

3. RESULTADOS

Tras realizar un análisis de calidad de la base de datos del estudio, se obtuvo una muestra total de **1403 pacientes**. De los 1403 pacientes, 994 resultaron sintomáticos (79,8%) y 409 asintomáticos (29,2%). Para aquellos pacientes con síntomas y PDIA mediante test de antígenos de referencia, se incluyeron aquellos sujetos con un periodo de 1 a 7 días desde el inicio de los mismos. En la siguiente tabla, se muestra la distribución de pacientes citada anteriormente junto con la frecuencia de síntomas recogidos, donde se observa que los síntomas más comunes fueron tos (34,6%) y mialgia (33,1%).

Tabla 1: Distribución de pacientes en función de la sintomatología

	N	%
TOTAL PACIENTES	1403	
Asintomáticos	409	29,2%
Sintomáticos	994	70,8%
Síntomas		
Mialgia	486	34,6%
Tos	464	33,1%
Dolor de garganta	342	24,4%
Fiebre	299	21,3%
Escalofríos	218	15,5%
Diarrea	170	12,1%
Dificultad Respiratoria	112	8,0%
Vómitos	98	7,0%
Coriza	36	2,6%
Neumonía	6	0,4%
Síndrome de Distress Respiratorio Agudo	5	0,4%
Otros cuadros respiratorios graves	0	0,0%
Fallo renal agudo	0	0,0%
Otros síntomas		
Cefaleas	150	10,7%
Anosmia	81	5,8%
Mocos	43	3,1%
Ageusia	36	2,6%

A. RESULTADOS DEL RENDIMIENTO DEL TEST NEWGENE FRENTE A TEST RÁPIDO DE ANTÍGENOS DE REFERENCIA.

A continuación, se muestran los resultados del rendimiento del test de antígenos Newgene frente al test rápido de antígenos de referencia empleado como Prueba Diagnóstica de Infección Activa (PDIA) en el Sistema Nacional de Salud (Test Panbio™ Abbott). Se realizaron 548 pruebas sobre el total de pacientes incluidos en el estudio, lo que supone un 39,06% del total de la cohorte.

- Resultado en el total de pacientes (sintomáticos y asintomáticos)

Tabla 2: Rendimiento en el total de pacientes frente a test de antígenos de referencia

Test Newgene	Test Panbio™ Abbott		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	80	3	83
Negativo	121	344	465
Total	201	347	548

- Sensibilidad: 40%
- Especificidad: 99,14%
- VPP: 96,34%
- VPN: 74%

- Resultado en pacientes sintomáticos

Tabla 3: Rendimiento en pacientes con síntomas de 1 a 7 días frente a test de antígenos de referencia

Test Newgene	Test Panbio™ Abbott		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	79	3	82
Negativo	115	315	430
Total	194	318	512

- Sensibilidad: 41%
- Especificidad: 99,06%
- VPP: 96,34%
- VPN: 73,3%

- **Resultado en pacientes asintomáticos**

Tabla 4: Rendimiento en el total de pacientes frente a test de antígenos de referencia

Test Newgene	Test Panbio™ Abbott		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	1	0	1
Negativo	6	29	35
Total	7	29	36

- Sensibilidad: 14%
- Especificidad: 100%
- VPP: 100%
- VPN: 82,9%

B. RESULTADOS DEL RENDIMIENTO DEL TEST NEWGENE FRENTE A TEST RÁPIDO DE ANTÍGENOS DE REFERENCIA y RT-PCR.

En las siguientes tablas se muestran los resultados obtenidos frente a ambas pruebas con el total de la muestra final incluida en el análisis.

- **Resultado en el total de pacientes (sintomáticos y asintomáticos)**

Tabla 5: Rendimiento en el total de pacientes frente a test de antígenos de referencia y frente a RT-PCR

Test Newgene	RT-PCR + Test Panbio™ Abbott		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	109	7	116
Negativo	378	909	1287
Total	487	916	1403

- Sensibilidad: 22%
- Especificidad: 99,24%
- VPP: 93,97%
- VPN: 70,6%

- **Resultado en pacientes sintomáticos**

Tabla 6: Rendimiento en pacientes con síntomas de 1 a 7 días frente a test de antígenos de referencia y frente a RT-PCR

Test Newgene	RT-PCR + Test Panbio™ Abbott		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	106	5	111
Negativo	312	571	883
Total	418	576	994

- Sensibilidad: 25%
- Especificidad: 99,13%
- VPP: 95,5%
- VPN: 64,7%

- **Resultado en pacientes asintomáticos**

Tabla 7: Rendimiento en pacientes asintomáticos frente a test de antígenos de referencia y frente a RT-PCR

Test Newgene	RT-PCR + Test Panbio™ Abbott		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	3	2	5
Negativo	66	338	404
Total	69	340	409

- Sensibilidad: 4%
- Especificidad: 99,41%
- VPP: 60%
- VPN: 83,7%

C. RESULTADOS DEL RENDIMIENTO DEL TEST NEWGENE FRENTE A RT-PCR

En el estudio se realizaron un total de 855 pruebas de detección de ARN viral mediante RT-PCR, de las cuales se detallan a continuación los resultados en función del perfil del paciente. Los pacientes con síntomas y RT-PCR realizada cuentan con sintomatología de 0 a 29 días desde el inicio de éstos.

- Resultado en el total de pacientes (sintomáticos y asintomáticos)

Tabla 8: Rendimiento en el total de pacientes frente a RT-PCR

Test Newgene	RT-PCR		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	29	4	33
Negativo	257	565	822
Total	286	569	855

- Sensibilidad: 10%
- Especificidad: 99,3%
- VPP: 87,88%
- VPN: 68,7%

- Resultado en pacientes sintomáticos

Tabla 9: Rendimiento en pacientes con síntomas frente a RT-PCR

Test Newgene	RT-PCR		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	27	2	29
Negativo	197	256	453
Total	224	258	482

- Sensibilidad: 12%
- Especificidad: 99,22%
- VPP: 93,1%
- VPN: 56,5%

- Resultado en pacientes asintomáticos

Tabla 10: Rendimiento en pacientes asintomáticos frente a RT-PCR

Test Newgene	RT-PCR		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	2	2	4
Negativo	60	309	369
Total	62	311	373

- Sensibilidad: 3%
- Especificidad: 99,36%
- VPP: 50%
- VPN: 83,7%

D. RESULTADO DE SENSIBILIDAD DEL TEST DE ANTÍGENOS NEWGENE FRENTE A TEST DE ANTÍGENOS DE REFERENCIA POR CENTRO DE SALUD

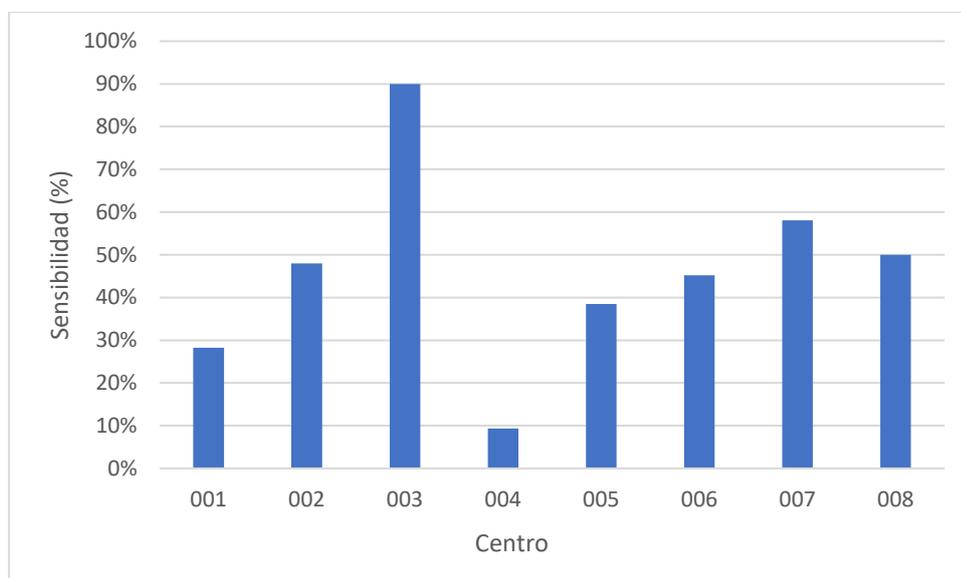


Figura 2: Distribución de la sensibilidad en función del resultado obtenido en cada uno de los ocho centros participantes

4. CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos en el estudio se puede establecer:

- El test de antígenos Newgene Bioengineering presenta un resultado de Valor Predictivo Positivo (VPP) de 93,97% y un resultado de Valor Predictivo Negativo (VPN) de 70,6% para el total de la cohorte frente a la prueba RT-PCR y frente al test de antígenos de referencia. Esto arroja resultados positivos respecto al rendimiento del test, ya que se traduce en una evaluación correcta de casi la totalidad de sujetos enfermos y en una evaluación correcta de gran parte de los sujetos sanos.
- El test rápido de antígenos Newgene Bioengineering presenta una sensibilidad frente al test rápido de antígenos de referencia del 40% en el total de pacientes (sintomáticos y asintomáticos). Esta sensibilidad global varía entre valores de 9% al 90% si la analizamos de forma individual en cada centro de salud. Esta variedad en los resultados puede deberse al origen de la muestra, que puede ser de las vías respiratorias inferiores (esputo) o de saliva orofaríngea que debe distinguirse de la saliva oral, ya que la primera forma parte de las secreciones respiratorias, mientras que la segunda es producida por las glándulas salivares, que se encuentran fuera del tracto respiratorio. Esto sería determinante en la carga viral de la muestra, que repercute directamente en el resultado de la sensibilidad de la prueba tras el análisis de los resultados. Si bien es cierto, que, en casos de prevalencia muy alta o baja, no es significativo el rédito del test, y en el momento de ejecución en campo del estudio, se registró la mayor incidencia acumulada de la tercera ola, en la población participante.
- Tanto la sensibilidad como la especificidad son valores teóricos que no varían entre poblaciones y, por tanto, presentan menor utilidad a nivel práctico. Sin embargo, los valores predictivos (positivo y negativo), son índices que evalúan el comportamiento de la prueba diagnóstica midiendo la relevancia de la sensibilidad y la especificidad en una determinada población. Estos resultados de predicción de la prueba diagnóstica del estudio, acompañados de las características del test (fácil manejo, baja invasividad frente a las alternativas diagnósticas presentes actualmente en el mercado, y la no necesidad de infraestructura específica para la toma de muestra) lo podrían posicionar en estrategias de cribado masivo y recurrente dirigidos hacia el conjunto de la población o bien a colectivos con alta exposición al virus, como por ejemplo centros educativos, supermercados o grandes almacenes, hostelería, turismo, etc.

- La clave para una correcta estrategia de cribado sería garantizar que el individuo está libre de la enfermedad, información que proporciona el VPN. Esto es así porque los falsos negativos que escapan al control son individuos que van a circular libremente cuando sí que se considerarían enfermos, y, por tanto, tienen capacidad de transmisión de la enfermedad. En una crisis sanitaria de tal envergadura, la balanza contra la expansión del virus debería decantarse por aislar a un falso positivo frente a dejar en libre circulación a un falso negativo. En este segundo caso, el error de medición tiene consecuencias más graves y es un punto más crítico frente a la lucha de la infección por SARS-CoV-2.