



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Traballo de  
fin de grao

**Rendemento diagnóstico da Ecografía, Radiografía e Tomografía Computarizada de tórax na COVID-19: revisión sistemática.**

**Rendimiento diagnóstico de la Ecografía, Radiografía y Tomografía Computarizada de tórax en la COVID-19: revisión sistemática.**

**Diagnostic performance of chest Ultrasound, X-Ray and Computed Tomography in COVID-19: systematic review.**

**Autora:** Maria Alexandra Bertran Sueiro

**Titor:** Miguel Souto Bayarri

**Departamento:** Psiquiatría, Radioloxía, Salud Pública, Enfermería y Medicina

Junio 2021

# ÍNDICE

<b>1. ÍNDICE DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>2</b>
<b>2. RESÚMENES .....</b>	<b>3</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>6</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>5. OBJETIVOS .....</b>	<b>10</b>
5.1.    Objetivo general.....	10
5.2.    Objetivos secundarios .....	10
<b>6. METODOLOGÍA.....</b>	<b>10</b>
6.1.    Tipo de estudio.....	10
6.2.    Diseño del estudio.....	10
6.2.1.    Fuentes de datos .....	10
6.2.2.    Estrategia de búsqueda .....	11
6.2.3.    Criterios de inclusión y exclusión.....	11
6.2.4.    Extracción de datos.....	11
6.2.5.    Evaluación la calidad metodológica .....	13
6.2.6.    Análisis .....	13
<b>7. RESULTADOS .....</b>	<b>14</b>
7.1.    Resultados de la búsqueda .....	14
7.1.1.    Descripción de los estudios incluidos.....	15
7.1.2.    Características de los participantes .....	16
7.1.3.    Pruebas índices .....	16
7.2.    Calidad metodológica de los estudios incluidos .....	16
7.3.    Hallazgos .....	18
7.3.1.    Patrones radiológicos.....	18
7.3.2.    Evaluación del rendimiento diagnóstico.....	18
7.3.3.    Efecto umbral .....	24
<b>8. DISCUSIÓN.....</b>	<b>27</b>
8.1.    Resumen de los principales resultados .....	27
8.2.    Fortalezas y debilidades de la revisión .....	28
8.3.    Aplicabilidad de los hallazgos a la pregunta de revisión .....	29
<b>9. CONCLUSIONES .....</b>	<b>29</b>
9.1.    Implicaciones para la práctica clínica.....	29
9.2.    Implicaciones para la investigación .....	30
<b>10. ANEXOS .....</b>	<b>31</b>
10.1.    Anexo I: lista de verificación PRISMA-DTA 2020.....	31
10.2.    Anexo II: características de los estudios incluidos .....	33
<b>11. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>36</b>
<b>12. AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>38</b>

# 1. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
2019-nCoV	Nuevo beta-coronavirus 2019, sinónimo de SARS-CoV-2
ABC o AUC	Área bajo la curva
ACE2	Enzima convertidora de angiotensina 2
Ag-RDT	<i>Antigen Rapid Diagnostic Test</i> , prueba rápida de detección de antígenos
BSTI	Escala de clasificación de la <i>British Society of Thoracic Imaging</i>
CASPe	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i> Español, programa de lectura crítica
CDC	Centros para el Control y Prevención de Enfermedades
CO-RADS	<i>COVID-19 Reporting Data System</i> , clasificación de la Sociedad Neerlandesa de Radiología
CoV	Coronavirus
CoVH	Coronavirus humanos
CXR	<i>Chest X-Ray</i> , radiografía de tórax
DeCS	Descriptores en Ciencias de la Salud
DPP4	Dipeptidil peptidasa 4
ED	Especificidad diagnóstica
FN	Falso negativo
FP	Falso positivo
GGO	<i>Ground-glass opacity</i> , opacidades en vidrio esmerilado
IC	Intervalo de confianza
LR+/-	<i>Likelihood ratio</i> , razón de verosimilitud positiva o negativa
LUS	<i>Lung Ultrasound</i> , ecografía pulmonar
MA	Metaanálisis
MERS	Síndrome respiratorio de Oriente Medio
MERS-CoV	Coronavirus causante del MERS
MeSH	Encabezados de temas médicos
OMS	Organización Mundial de la Salud
PDIA	Pruebas de Detección de Infección Activa
POCUS	<i>Point Of Care Ultrasound</i> , ecografía en el punto de atención o en la cama del paciente
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
RS	Revisión sistemática
RT-PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa
SARS	Síndrome respiratorio agudo severo
SARS-CoV	Beta-coronavirus humano causante del SARS
SARS-CoV-2	Nuevo beta-coronavirus 2019, sinónimo de 2019-nCoV
SD	Sensibilidad diagnóstica
SDRA	Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo
SRIS	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
STR/ACR/SRNA	Consenso de la Sociedad de Radiología de Norteamérica (RSNA), la Sociedad de Radiología Torácica (STR) y el Colegio Americano de Radiología (ACR)
TC	Tomografía Computarizada
VN	Verdadero negativo
VOC	<i>Variant Of Concern</i> , variante de preocupación
VP	Verdadero positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
VUI	<i>Variant Under Investigation</i> , variante bajo investigación
WOS	<i>Web of Science</i>

## 2. RESÚMENES

### 2.1. RESUMEN

**Antecedentes:** El SARS-CoV-2 causa una enfermedad respiratoria que continúa presentando retos diagnósticos. La prueba de detección de infección activa (PDIA) considerada de referencia para el diagnóstico de SARS-CoV-2 es la Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa (RT-PCR) mediante hisopos nasofaríngeos. La RT-PCR presenta una sensibilidad que oscila entre el 80-90% y se ve influenciada por la diferente carga viral, lo que condiciona resultados falsamente negativos. Adicionalmente, se han identificado patrones radiológicos característicos de COVID-19 que podrían detectarse en estadios iniciales y facilitar así el diagnóstico de la enfermedad.

**Objetivo:** Evaluar el rendimiento diagnóstico de las distintas pruebas de imagen de tórax (tomografía computarizada (TC), radiografía (CXR) y ecografía (LUS)) en adultos con sospecha de COVID-19.

**Diseño:** Revisión sistemática y metaanálisis de estudios comparativos de precisión diagnóstica. Se siguieron las directrices para revisiones sistemáticas de estudios de precisión de pruebas diagnósticas PRISMA-DTA 2020.

**Métodos:** Se realizaron búsquedas sistemáticas de la literatura relevante en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science de artículos publicados desde el 31 de diciembre de 2019 hasta el 31 de marzo de 2021, de estudios de precisión diagnóstica que relacionaban la RT-PCR con las diferentes pruebas de imagen de tórax (TC, CXR y/o LUS). Para la evaluación de la calidad metodológica se utilizó la herramienta QUADAS-2.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 11 estudios con 4.443 participantes sospechosos de padecer COVID-19, de los cuales 2.182 (49,11%) tuvieron diagnóstico final de COVID-19. Siete estudios evaluaron el rendimiento diagnóstico de la TC, dos la CXR, tres la LUS, incluyendo un único estudio que evaluaba de forma combinada la TC y la CXR. Todos los estudios utilizaron la RT-PCR como estándar de referencia. La TC de tórax mostró una sensibilidad combinada del 86,2% (IC 95%: 84,4 a 87,9) y una especificidad combinada del 77,2% (IC 95%: 75,2 a 79,2). La CXR presentó una sensibilidad combinada del 56,9% (IC 95%: 52 a 60) y una especificidad combinada fue 59% (IC 95%: 53 a 64). El estudio de la LUS concluyó con una sensibilidad combinada del 86,6% (IC 95%: 78 a 92) y una especificidad combinada del 68,2% (IC 95%: 61 a 74).

**Conclusiones:** La TC de tórax presentó una alta sensibilidad y moderada especificidad para el diagnóstico de COVID-19. La CXR presentó una baja sensibilidad y especificidad y la LUS mostró una alta sensibilidad y baja especificidad. Por ello, la TC de tórax y la LUS pueden utilizarse para descartar COVID-19 u otras patologías pulmonares preexistentes, aunque son necesarios más estudios centrados en la CXR y LUS. Los futuros estudios de precisión diagnóstica deberán establecer criterios comunes de positividad de las distintas pruebas.

**Palabras clave:** COVID-19, diagnóstico por imagen, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa, sensibilidad y especificidad.

## 2.2. RESUMO

**Antecedentes:** O SARS- CoV-2 causa unha enfermidade respiratoria que continúa presentando retos diagnósticos. A proba de detección de infección activa (PDIA) considerada de referencia para o diagnóstico de SARS- CoV-2 é a Reacción en Cadea da Polimerasa con Transcriptasa Inversa (RT- PCR) mediante hisopos nasofaríngeos. A RT- PCR presenta unha sensibilidade que oscila entre o 80-90% e vese influenciada pola diferente carga viral, o que condiciona resultados falsamente negativos. Adicionalmente, identificáronse patróns radiolóxicos característicos de COVID-19 que poderían detectarse en estadios iniciais e facilitar así o diagnóstico da enfermidade.

**Obxectivo:** Avaliar o rendemento diagnóstico das distintas probas de imaxe de tórax (tomografía computadorizada (TC), radiografía (CXR) e ecografía (LUS)) en adultos con sospeita de COVID-19.

**Deseño:** Revisión sistemática e metaanálisis de estudos comparativos de precisión diagnóstica. Seguíronse as directrices para revisións sistemáticas de estudos de precisión de probas diagnósticas PRISMA-DTA 2020.

**Métodos:** Realizáronse procuras sistemáticas da literatura relevante nas bases de datos PubMed/ MEDLINE, Scopus e Web of Science de artigos publicados desde o 31 de decembro de 2019 ata o 31 de marzo de 2021, de estudos de precisión diagnóstica que relacionaban a RT-PCR coas diferentes probas de imaxe de tórax ( TC, CXR e/ou LUS). Para a avaliación da calidade metodolóxica utilizouse a ferramenta QUADAS-2.

**Resultados:** Incluíronse un total de 11 estudos con 4.443 participantes sospeitosos de padecer COVID-19, dos cales 2.182 (49,11%) tiveron diagnóstico final de COVID-19. Sete estudos avaliaron o rendemento diagnóstico da TC, dúas a CXR, tres a LUS, incluíndo un único estudo que avaliaba de forma combinada a TC e a CXR. Todos os estudos utilizaron a RT- PCR como estándar de referencia. A TC de tórax mostrou unha sensibilidade combinada do 86,2% (IC 95%: 84,4 a 87,9) e unha especificidade combinada do 77,2% (IC 95%: 75,2 a 79,2). A CXR presentou unha sensibilidade combinada do 56,9% (IC 95%: 52 a 60) e unha especificidade combinada foi 59% (IC 95%: 53 a 64). O estudo da LUS concluíu cunha sensibilidade combinada do 86,6% (IC 95%: 78 a 92) e unha especificidade combinada do 68,2% (IC 95%: 61 a 74).

**Conclusións:** A TC de tórax presentou unha alta sensibilidade e moderada especificidade para o diagnóstico de COVID-19. A CXR presentou unha baixa sensibilidade e especificidade e a LUS mostrou unha alta sensibilidade e baixa especificidade. Por iso, a TC de tórax e a LUS poden utilizarse para descartar COVID-19 ou outras patoloxías pulmonares preexistentes, aínda que son necesarios máis estudos centrados na CXR e LUS. Os futuros estudos de precisión diagnóstica deberán establecer criterios comúns de positividade das distintas probas.

**Palabras chave:** COVID-19, diagnóstico por imaxe, reacción en cadea da polimerasa con transcriptasa reversa, sensibilidade e especificidade.

### 2.3. ABSTRACT

**Background:** SARS-CoV-2 causes respiratory disease that continues to present diagnostic challenges. The active infection detection (PDIA) test considered a reference for the diagnosis of SARS-CoV-2 is the Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) using nasopharyngeal swabs. RT-PCR has a sensitivity ranging from 80-90% and is influenced by the different viral load, which conditions falsely negative results. In addition, radiological patterns characteristic of COVID-19 have been identified that could be detected in the initial stages and thus facilitate the diagnosis of the disease.

**Objective:** To evaluate the diagnostic performance of the various chest imaging tests (computed tomography (CT), radiography (CXR) and ultrasound (LUS)) in adults with suspicion of COVID-19.

**Design:** Systematic review and meta-analysis of comparative studies of diagnostic precision. Guidelines for systematic reviews of PRISMA-DTA 2020 diagnostic test precision studies were followed.

**Methods:** We performed systematic searches of the relevant literature in the PubMed/MEDLINE, Scopus and Web of Science databases of articles published from December 31, 2019 to March 31, 2021, of diagnostic precision studies that related RT-PCR with the different chest imaging tests (CT, CXR and/or LUS). The QUADAS-2 tool was used to assess methodological quality.

**Results:** A total of 11 studies were included with 4,443 participants suspected of having COVID-19, of which 2,182 (49.11%) had a final diagnosis of COVID-19. Seven studies evaluated the diagnostic performance of CT, two CXR, three LUS, including a single study that evaluated CT and CXR combined. All studies used RT-PCR as a reference standard. Chest CT showed a combined sensitivity of 86.2% (95% CI 84.4 to 87.9) and a combined specificity of 77.2% (95% CI 75.2 to 79.2). CXR presented a combined sensitivity of 56.9% (95% CI: 52 to 60) and a combined specificity was 59% (95% CI: 53 to 64). The LUS study concluded with a combined sensitivity of 86.6% (95% CI: 78 to 92) and a combined specificity of 68.2% (95% CI: 61 to 74).

**Conclusions:** Chest CT showed a high sensitivity and moderate specificity for the diagnosis of COVID-19. The CXR presented a low sensitivity and specificity and the LUS showed a high sensitivity and low specificity. Therefore, chest CT and LUS can be used to rule out COVID-19 or other pre-existing pulmonary pathologies, although more studies focusing on CXR and LUS are needed. Future diagnostic precision studies should establish common criteria for the positivity of the different tests.

**Keywords:** COVID-19, diagnostic imaging, polymerase chain reaction with reverse transcriptase, sensitivity and specificity

### 3. INTRODUCCIÓN

Los coronavirus (CoV) son virus de la familia *Coronaviridae* que se caracterizan por presentar envoltura y un genoma de ARN monocatenario de cadena positiva, de 26-32 kilo bases de longitud (1). Reciben su nombre debido al aspecto de corona, con espículas características, que presenta su envoltura de membrana al observarse mediante microscopía electrónica. Pueden infectar a varios mamíferos –entre los ellos el ser humano– y aves (2). El determinante decisivo para el tropismo del huésped es la glicoproteína S (*spike* o espina) de los CoV, siendo crucial en la unión con el receptor de superficie celular (3). Se diferencian cuatro géneros: alfa, beta, delta y gamma, de los cuales los CoV alfa y beta son los responsables de las infecciones en humanos (4).

El descubrimiento de los coronavirus humanos (CoVH) tuvo lugar a mediados de los años sesenta y se asociaron al resfriado común, considerándose patógenos respiratorios relativamente benignos (1). En noviembre de 2002 se produjo un cambio de paradigma al descubrirse casos de neumonía atípica grave en la ciudad china de Foshan. Estos se propagaron más tarde, a través de viajeros internacionales, a Hong Kong y de allí a otros países ocasionando así una pandemia (5). La nueva enfermedad se denominó síndrome respiratorio agudo severo (SARS, por sus siglas en inglés *Severe Acute Respiratory Syndrome*), identificándose un beta-CoVH, llamado SARS-CoV, como el agente causal de esta infección zoonótica (4). El SARS-CoV causa enfermedad del tracto respiratorio inferior que puede llevar a una neumonía atípica progresiva y potencialmente letal. Entre los síntomas clínicos se incluyen fiebre, malestar general, linfopenia y, en algunos casos, diarrea. Se identificaron los murciélagos como el probable reservorio del virus del SARS y existe evidencia de que los coronavirus pueden tener el potencial de cruzar, de forma relativamente fácil, la barrera interespecie y emerger así como patógenos humanos (3). Se notificaron un total de casi 10.000 personas infectadas en 32 países, presentando una letalidad cercana al 10%, que cesó en 10 meses (2).

En junio de 2012, otro beta-CoVH altamente patógeno hizo el salto interespecie dando lugar al síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS –*Middle East Respiratory Syndrome*– por sus siglas en inglés). Se identificó por primera vez el MERS-CoV en el esputo de un hombre de 60 años, en Arabia Saudita, que murió a causa de una neumonía aguda e insuficiencia renal (5). Las manifestaciones clínicas de la infección por MERS-CoV incluyen desde la neumonía asintomática hasta neumonía atípica grave, asociada a fiebre, tos, escalofríos, mialgias y artralgias (1). Su clínica es parecida a la del SARS, pero el MERS se diferencia por cursar más frecuentemente con síntomas gastrointestinales, especialmente diarrea, junto a insuficiencia renal aguda, debido a la unión de la glicoproteína MERS-CoV S a la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), presente en las vías respiratorias inferiores, el tracto gastrointestinal y el riñón. El reservorio natural del MERS-CoV son presumiblemente los murciélagos aunque la transmisión a humanos se establece a partir de un huésped intermedio, los camellos y dromedarios (4). A pesar de ello, la mayoría de los casos se atribuyen a la transmisión interpersonal en el entorno sanitario (2). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a finales de enero de 2020, la infección por MERS-CoV ha generado un total de 2519 casos, de los cuales 866 han sido mortales, la mayoría de ellos en Arabia Saudita (6). A causa de la evidencia científica que abalaba la facilidad de transmisión zoonótica de los coronavirus, en 2017 la OMS colocó al SARS-CoV y al MERS-CoV dentro de su lista de patógenos prioritarios a fin de impulsar la investigación y el desarrollo de medidas contra los CoV (4).

A finales de diciembre de 2019, se notificaron los primeros casos de neumonía de causa desconocida en Wuhan –capital de Hubei– en China, con origen en su mercado mayorista de mariscos, donde también se vendían animales no acuáticos como aves y conejos (7). El 31 de diciembre de 2019, el Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC de China) inició una investigación epidemiológica y etiológica del brote, enviando un equipo de respuesta rápida al lugar y emitiendo una alerta epidemiológica (8). Inicialmente el diagnóstico de neumonía de causa desconocida de Wuhan se basó en las características clínicas, en las imágenes de tórax y en descartar otros factores etiológicos bacterianos y virales comunes causantes de neumonía (9). El 3 de enero de 2020 el equipo de respuesta identificó por primera vez el genoma completo del nuevo coronavirus del género beta –inicialmente denominado 2019-nCoV, ahora SARS-CoV-2– en muestras de lavado broncoalveolar mediante la combinación de secuenciación Sanger, secuenciación Illumina y secuenciación de nanoporos (10). Tras la probable propagación zoonótica del SARS-CoV-2, la transmisión rápida de persona a persona y el alcance internacional, la OMS reconoció el 11 de marzo del 2020 esta nueva infección como pandemia, denominándola enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) (7).

La transmisión directa del SARS-CoV-2 se establece por gotas respiratorias, de  $>5\mu\text{m}$  de diámetro, a través del contacto directo persona-persona en presencia de tos activa. Del mismo modo que el resto de CoVH, también se puede transmitir a través de aerosoles o gotículas de  $\leq 5\mu\text{m}$  de diámetro, por contacto directo con superficies o fómites contaminados y por transmisión fecal-oral. El número de reproducciones básicas ( $R_0$ ), que indica cuántos casos secundarios puede generar un caso índice, es de  $\sim 2,2$  pudiendo variar en función de los contactos sociales. Asimismo, se ha documentado la propagación de la infección a partir de individuos asintomáticos. El receptor celular del SARS-CoV-2 es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), proteína de membrana presente en el riñón, pulmón y corazón, siendo la expresión diferencial de ACE2 en los distintos tejidos la determinante del tropismo viral (11).

El período de incubación en la infección por SARS-CoV-2 es rápido, de 5-6 días, en contraposición a las infecciones por SARS-CoV donde es de 2-11 días, hecho que favorece la transmisión continua de persona a persona (11). Los signos y síntomas más frecuentes son fiebre, tos y disnea, junto a astenia, dolor de garganta, cefalea y mialgias. Otros síntomas menos frecuentes son vómitos, diarrea, anosmia, ageusia, alteraciones dermatológicas y anorexia. La mediana de edad de los pacientes es de 47 años (12).

La fisiopatología de la COVID-19 se clasifica en 3 fases de gravedad creciente. La fase I o infección temprana se caracteriza por corresponderse al período de incubación asociado a síntomas leves e inespecíficos, siendo predominante la clínica respiratoria y con un predominio de la replicación de la carga viral. En la fase II o etapa pulmonar son características la enfermedad pulmonar establecida, la inflamación pulmonar localizada y la replicación viral. Es en esta etapa cuando se desarrolla la neumonía viral. A su vez, se subdivide en estadio IIa cuando existe compromiso pulmonar sin hipoxia significativa, y IIb cuando existe hipoxia. Por último, la fase III o hiperinflamatoria se caracteriza por ser la etapa más grave, manifestándose como un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar. Es en esta fase donde los marcadores de inflamación sistémica se elevan y aparece la tormenta de citoquinas o síndrome de hiperactivación macrófagica que puede desencadenar en Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) (13).



De este modo, la COVID-19 puede ocasionar desde pacientes asintomáticos a sintomatología pseudogripal, SARS, neumonía, SDRA, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca aguda, rhabdomiólisis y muerte. Puede inducir a coagulopatía, encontrándose cifras elevadas de dímero D y tiempo de protrombina prolongado, hecho que puede provocar fenómenos trombóticos a diferentes niveles (11). En pacientes graves, la presencia de una “tormenta de citoquinas” o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) aguda puede aparecer debido a una síntesis exagerada de interleucina 6 como defensa del huésped contra la infección. Esta desencadena un SDRA, siendo una de las complicaciones más graves (12). Por tanto, las manifestaciones de la COVID-19 incluyen a diversos sistemas corporales, así como un espectro amplio de grados de aparición y gravedad.

Entre los factores de riesgo asociados a progresión de la enfermedad y mortalidad, se encuentran factores demográficos, el sexo masculino y la edad avanzada. La mayor vulnerabilidad al virus que presentan los hombres respecto a las mujeres podría explicarse por presentar mayores niveles de ACE2, diferencias en el sistema inmunológico, polimorfismo genético, factores de estilo de vida que incluyen el tabaquismo, hábitos de higiene personal y comorbilidades preexistentes. Esta diferencia de vulnerabilidad entre hombres y mujeres se observa también en las infecciones por MERS-CoV y SARS-CoV. En general, las comorbilidades preexistentes más frecuentes son hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares. Por el contrario, el tabaquismo no se ha asociado a mayor gravedad de la enfermedad o mortalidad (12).

Actualmente existen en circulación diferentes cepas variantes del SARS-CoV-2 que causan COVID-19. El 14 de diciembre de 2020 las autoridades del Reino Unido informaron a la OMS de la identificación de una nueva cepa variante, denominada inicialmente SARS-CoV-2 VUI 202012/01, por las siglas en inglés *Variant Under Investigation*, año 2020, mes 12, variante 01. Posteriormente, el 18 de diciembre de 2020, fue renombrada como VOC 202012/01, por las siglas en inglés *Variant Of Concern*. También es conocida comúnmente como variante británica, o a nivel científico por su linaje de secuenciación en GISAID como B.1.1.7. Esta variante se define por la presencia de un conjunto de 14 mutaciones que dan lugar a cambios en aminoácidos y a tres supresiones. Algunas de estas mutaciones pueden influir en un aumento de la transmisibilidad del virus, condicionando así un aumento en la incidencia de casos de COVID-19. Además, se sugiere que puede estar asociada a un mayor riesgo de mortalidad en comparación con otras variantes, aunque es necesario seguir investigando al respecto. En la actualidad, esta cepa se ha extendido a varios países de la unión europea y Estados Unidos (14,15). A fecha de 26 de enero de 2021 se han comunicado en España 267 casos confirmados de esta variante, considerándose el riesgo de infección muy alta (16).

Simultáneamente, se han notificado la aparición de otras dos variantes. El 18 de diciembre de 2020, Sudáfrica notificó la detección de una nueva variante denominada B.1.351. Esta variante comparte la mutación N501Y con la variante B.1.1.7, aunque un análisis filogenético posterior indicó que se tratan de dos variantes independientes. Se sugiere que puede estar asociada a una mayor tasa de transmisión, pero no se evidencia una mayor tasa de virulencia. Por otra parte, en enero de 2021 Japón notificó la aparición de otra variante procedente de viajeros brasileños. Esta nueva variante denominada P.1 presenta también la mutación N501Y. Está en estudio la transmisibilidad y la capacidad de neutralizar anticuerpos de esta variante. A fecha de 26 de enero de 2021 en España se ha confirmado un caso de B.1.351 y ninguno de la variante P.1 (16).

## 4. JUSTIFICACIÓN

Según la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), a fecha de 24 de febrero de 2021, en España se confirmaron un total de 2.936.908 casos de COVID-19, de los cuales 206.003 requirieron hospitalización, 17.957 ingresaron en Unidades de Cuidados Intensivos y 38.961 fallecieron (17). A nivel mundial, a 26 de febrero de 2021, se notificaron a la OMS un total de 112.649.371 casos confirmados de COVID-19, incluyendo a 2.501.229 defunciones (18). En consecuencia, la alta incidencia de enfermedad y mortalidad, junto con el rápido período de incubación del SARS-CoV-2 y sus características fisiopatológicas, hacen necesario un diagnóstico precoz de la infección en personas sospechosas a fin de poder aislarse, comunicarlo a sus contactos estrechos y recibir tratamiento.

El diagnóstico microbiológico para la COVID-19 se ha cimentado principalmente en la disponibilidad de dos pruebas de detección de la infección activa (PDIA). La prueba rápida de detección de antígenos (Ag-RDT, por sus siglas en inglés *Antigen Rapid Diagnostic Test*) se basa en la inmunocromatografía de difusión, que permite detectar proteínas víricas (fundamentalmente la S) en muestras de tracto respiratorio. Presenta una sensibilidad inferior al 50-60% por lo que no se debe emplear como PDIA ni en pacientes con síntomas ni en asintomáticos. Su principal beneficio es poder proporcionar un diagnóstico rápido (15-20 min). La PDIA considerada de referencia, tanto para pacientes sintomáticos como asintomáticos, es la detección del ARN viral del SARS-CoV-2 mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa (RT-PCR, por sus siglas del inglés *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) de exudado nasofaríngeo, por presentar ésta una alta sensibilidad (80-90%) y alta especificidad (>99,5%). No obstante, la RT-PCR presenta una serie de desventajas. A nivel técnico, precisa un equipo especializado y su realización es laboriosa ya que requiere efectuar pasos previos de inactivación de la muestra y extracción del ARN, por lo que el tiempo de respuesta oscila de 12h a 24h, siendo muy variable según la demanda y pudiendo llegar a retrasar la instauración de medidas de control. Así mismo, el alto volumen de determinaciones acarrea una necesidad de suministro de material fungible y reactivos que debe ser abastecido continuamente. Adicionalmente, la sensibilidad diagnóstica de la RT-PCR se ve afectada y oscila entre el 80-90% dependiendo de varios factores como son la carga viral en las vías respiratorias (19).

Puesto que la infección pulmonar es la principal afectación de la COVID-19, parece lógico pensar que las técnicas de imagen como la ecografía (LUS, *Lung Ultrasound*), la radiografía (CXR, *Chest X-Ray*) y la tomografía computarizada (TC) de tórax puedan ser utilizadas para diagnosticar a pacientes con sintomatología a la espera de los resultados de la RT-PCR o cuando esta tiene un resultado falsamente negativo. Por ello, el presente trabajo se centrará en conocer el rendimiento diagnóstico que presentan la LUS, la CXR y la TC de tórax en personas con sospecha de infección pulmonar por COVID-19, en relación con la RT-PCR como prueba *gold standard*, mediante la evaluación de la sensibilidad. A su vez, se evaluará el máximo riesgo de fallo diagnóstico a partir del cual habría que tratar y no tener en cuenta un resultado positivo de la prueba diagnóstica por imagen. Se estudiarán los patrones más frecuentemente identificados en las pruebas de diagnóstico por la imagen. Con el conocimiento obtenido se pretende elucidar cuál es el rendimiento diagnóstico de la LUS, CXR y TC de tórax, que podrían aplicarse en un Servicio de Urgencias para optimizar y agilizar el diagnóstico de infección pulmonar por SARS-CoV-2.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1. OBJETIVO GENERAL

Conocer el rendimiento diagnóstico que presentan las pruebas de imagen de tórax en personas con sospecha clínica de infección pulmonar por COVID-19.

### 5.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- a. Identificar los patrones radiológicos más frecuentes que presentan la LUS, CXR y TC de tórax en la infección pulmonar por COVID-19.
- b. Conocer la sensibilidad diagnóstica de la LUS, la CXR y la TC de tórax en pacientes con sospecha de infección pulmonar por COVID-19.
- c. Evaluar el efecto umbral de positividad de la LUS, CXR y TC sobre la precisión diagnóstica.

## 6. METODOLOGÍA

### 6.1. TIPO DE ESTUDIO

En el presente trabajo se ha llevado a cabo una revisión sistemática (RS) y metaanálisis (MA) de la literatura científica a partir del sistema PICO (Tabla 1). Se han analizado estudios sobre pacientes con sospecha clínica de afectación pulmonar por COVID-19, siendo la intervención de estudio el uso de pruebas de diagnóstico por imagen de tórax (LUS, CXR y/o TC) en comparación con el *gold standard*, la RT-PCR, valorando como resultados la sensibilidad y especificidad de las diferentes técnicas. El objetivo es responder a la pregunta clínica de interés: ¿cuál es la validez diagnóstica de la LUS, CXR y TC de tórax en pacientes con sospecha de infección pulmonar por COVID-19?

Para su elaboración se siguieron las directrices para revisiones sistemáticas de estudios de precisión de pruebas diagnósticas PRISMA-DTA (20) (Anexo I).

Tabla 1. Utilización del sistema PICO para la elaboración de la pregunta clínica

Paciente (P)	Intervención (I)	Comparación (C)	Resultado (O)
Pacientes con sospecha clínica de infección pulmonar por COVID-19	Diagnóstico por imagen de tórax (LUS, CXR, TC)	RT-PCR	Sensibilidad y especificidad

### 6.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

#### 6.2.1. Fuentes de datos

El 6 de abril de 2021 se llevó a cabo la búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Web of Science (WOS) y Scopus, sin restricción de origen ni idioma y con fechas de publicación desde el 31 de diciembre de 2019 hasta el 31 de marzo de 2021.

## **6.2.2. Estrategia de búsqueda**

A partir del lenguaje natural se hallaron los diferentes Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) para las cuatro variables del sistema PICO a estudio, y sobre ellos se localizaron los correspondientes encabezados de temas médicos (MeSH). La búsqueda utilizó los siguientes términos MeSH: COVID-19, *diagnostic imaging* (como subtítulo), *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction* y *Sensitivity and Specificity*. Para cada uno de ellos también se utilizaron en la búsqueda los términos de entrada relacionados. La estrategia de búsqueda completa utilizada para las diferentes bases de datos se muestra en la Tabla 2.

## **6.2.3. Criterios de inclusión y exclusión**

### *6.2.3.1. Pacientes*

Se permitió la inclusión de pacientes adultos de ambos sexos, con ingreso en el Servicio de Urgencias y presencia de signos y síntomas compatibles con infección pulmonar por SARS-CoV-2, independientemente de su severidad. Se excluyeron niños, embarazadas y pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos.

### *6.2.3.2. Estudios*

Se incluyeron estudios comparativos de precisión diagnóstica con un tamaño muestral de  $\geq 10$  pacientes. Se excluyeron estudios de casos y controles, revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, cartas al editor, cartas de investigación, artículos de discusión y comentarios.

Los artículos debían proporcionar información para poder generar tablas 2x2 de precisión diagnóstica con valores de verdadero positivo (VP), verdadero negativo (VN), falso positivo (FP) y falso negativo (FN), a partir de los cuales poder realizar estimaciones para el objetivo principal del estudio.

### *6.2.3.3. Intervención*

Las técnicas de imagen diagnósticas a estudio fueron la LUS, CXR y TC de tórax que evaluaran la afectación pulmonar de la COVID-19. Para cada una de ellas se debían especificar adecuadamente la definición de positividad y negatividad. Asimismo, debían ser interpretadas por humanos y poseer una adecuada reproductibilidad mediante la definición de los criterios utilizados para el diagnóstico o por el uso de escalas validadas. Se excluyeron aquellos estudios que utilizaron aplicaciones o inteligencia artificial para la interpretación de las imágenes.

### *6.2.3.4. Estándar de referencia*

El diagnóstico de COVID-19 debía establecerse mediante una prueba RT-PCR positiva de muestras nasofaríngeas, orofaríngeas o lavado broncoalveolar.

## **6.2.4. Extracción de datos**

De los estudios identificados mediante la búsqueda sistemática, se eliminaron los duplicados y se realizó un primer cribado de los artículos potencialmente elegibles examinando los títulos y



resúmenes. Para ello se tuvieron en cuenta las variables a estudio del sistema PICO, el diseño del estudio y los criterios de inclusión y exclusión descritos anteriormente. Sobre los artículos obtenidos, se realizó un segundo cribado por texto completo utilizando el programa CASPe (*Critical Appraisal Skills Programme* Español) para la lectura crítica de estudios sobre diagnóstico (21), concluyendo con los artículos finalmente incluidos en la RS.

De cada estudio, los datos que se extrajeron fueron: autores, país, edad de los participantes, fechas del estudio, prevalencia de la enfermedad en el momento de la adquisición, tamaño muestral, síntomas, número estudios de imagen (si se realizó más de uno), tipo de diseño del estudio, nivel de formación de los lectores, hallazgos de las diferentes pruebas de imagen, criterios para el diagnóstico positivo de COVID-19 en las imágenes, detalles de la RT-PCR y los valores VP, VN, FP, FN, sensibilidad (SD), especificidad (ED), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

### **6.2.5. Evaluación la calidad metodológica**

Se evaluó el sesgo y la precisión metodológica de los estudios incluidos en la RS mediante el uso de la lista de verificación QUADAS-2 (22) basado en 4 factores clave:

1. Selección de los pacientes. Una cohorte de pacientes se consideró de bajo riesgo si se incluyeron participantes sintomáticos y asintomáticos, puesto que la elección de un solo grupo no reflejaría la población real de infectados por SARS-CoV-2, generando así un sesgo de selección.
2. Prueba índice. Ante hallazgos anormales, aquellos estudios de imagen (LUS, CXR y/o TC de tórax) que se informaron como positivos sin la confirmación mediante RT-PCR, se consideraron de alto riesgo de sesgo. Las cohortes de pacientes confirmados con RT-PCR se consideraron de bajo riesgo. Se clasificaron como de alto riesgo aquellos estudios con diagnóstico de imagen positivo y RT-PCR negativa, ya que se considera al grupo de pacientes clínicamente relevante, pero se desconoce si realmente presentaron COVID-19.
3. Prueba de referencia. Para considerar la RT-PCR como estándar de referencia debía tomarse la muestra con un hisopo adecuado, en el tracto respiratorio superior o inferior. A pesar de ello, la RT-PCR no puede considerarse como estándar de referencia como tal para las pruebas de imagen, ya que depende del estado clínico y del momento del curso de la enfermedad. Por ello, esta RS se centrará en evaluar la sensibilidad de las diferentes pruebas de diagnóstico por imagen de tórax.
4. Flujo y tiempos. Estudios que no incorporaran a todos los pacientes en su análisis y donde no todos ellos recibieran el mismo estándar de referencia realizado de la misma manera, se consideraron de alto riesgo.

### **6.2.6. Análisis**

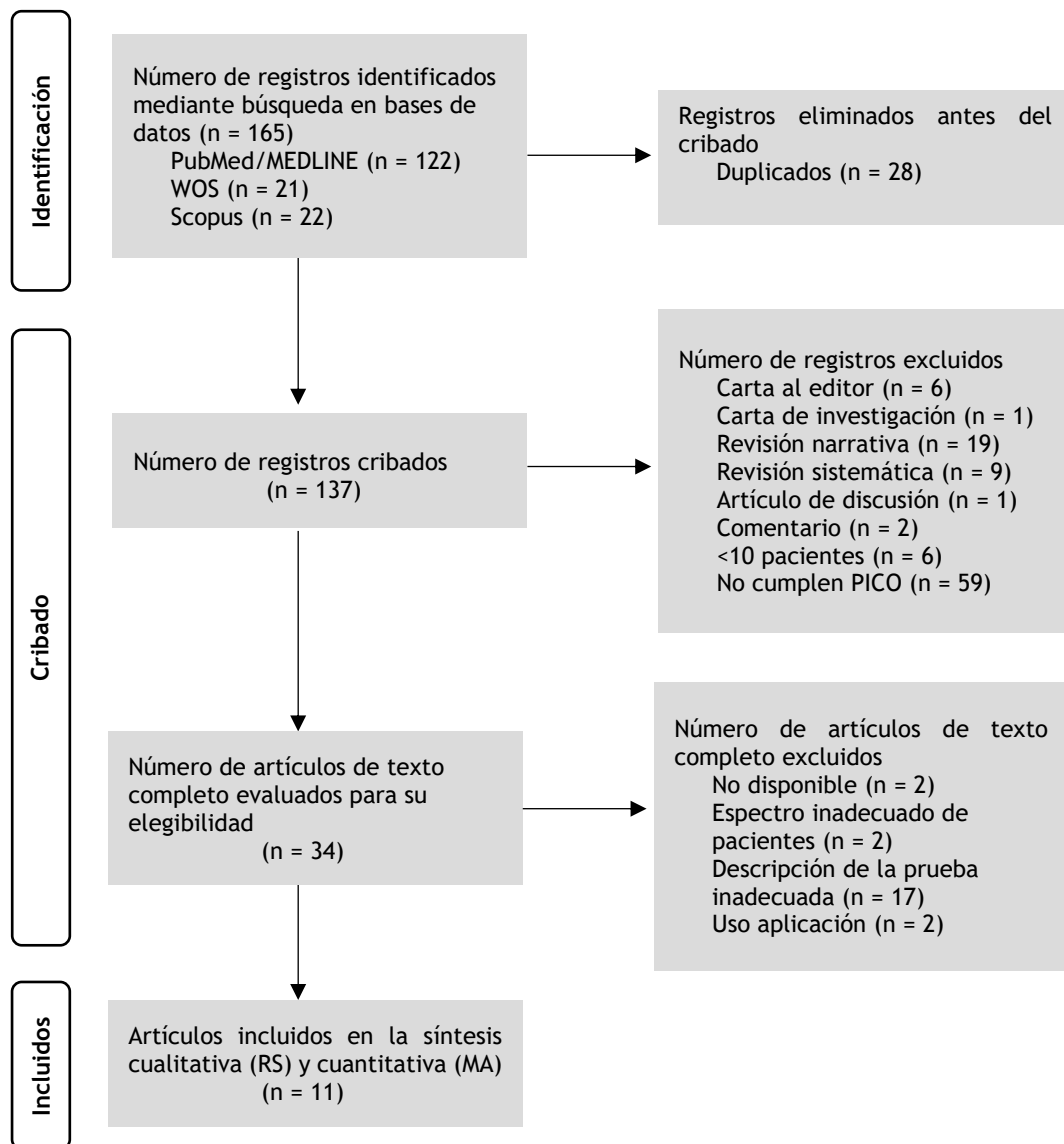
Todos los análisis y diagramas se realizaron con los softwares RevMan (versión 5.4.1, de *The Cochrane Collaboration*, 2020) y Meta-DisC (versión 1.4, Unidad de Bioestadística Clínica, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España).

## 7. RESULTADOS

### 7.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

El proceso de selección completo de los estudios se muestra en la Figura 1. Mediante la búsqueda sistemática se identificaron un total de 165 estudios, de los cuales, tras eliminar duplicados, se cribaron 137 artículos. De estos, se excluyeron 103 por no cumplir los criterios de inclusión. Un total de 34 estudios fueron evaluados de texto completo para su elegibilidad, de los cuales se excluyeron un total de 23 artículos, por no estar disponible el texto completo (n=2), presentar un espectro inadecuado de pacientes (n=2), una descripción inadecuada de la prueba índice (n=17) y por el uso de aplicaciones para el diagnóstico (n=2). De este modo, finalmente se incluyeron 11 artículos en la RS y MA por presentar una calidad aceptable según el programa CASPe.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020



WOS: *Web of Science*; RS: revisión sistemática; MA: metaanálisis.

### 7.1.1. Descripción de los estudios incluidos

Se incluyeron un total de 11 estudios, siendo la TC de tórax la prueba índice en 6 de ellos, LUS en 3, CXR en uno, y TC de tórax y CXR conjuntamente en uno, con un total de 4.443 pacientes sospechosos de padecer infección por SARS-CoV-2, de los cuales 2.185 (49,17%) presentaron un diagnóstico final de COVID-19. Las características de los estudios incluidos se presentan resumidas en la Tabla 3 y se describen al detalle en el Anexo II.

Tabla 3. Resumen de los estudios incluidos

Estudio	País	Tamaño muestral	Prueba índice	SD %	ED %	VPP %	VPN %	Prevalencia COVID-19
Bar 2020 <sup>(23)</sup>	Francia	100	POCUS	97	62	54	98	0,3
Bellini 2020 <sup>(24)</sup>	Italia	572	TC sin contraste	61	81	51	86	0,24
Borakati 2020 <sup>(25)</sup>	Reino Unido	302	TC con/sin contraste	85	50	75	66	0,72
		860	CXR	56	60	71	43	0,6
Boussouar 2020 <sup>(26)</sup>	Francia	1063	TC con/sin contraste	88	76	79	85	0,56
Falaschi 2020 <sup>(27)</sup>	Italia	773	TC sin contraste	90,7	78,8	86,4	85,1	0,6
Gezer 2020 <sup>(28)</sup>	Turquía	222	TC sin contraste	93,9	96	91	95,2	0,4
Haak 2021 <sup>(29)</sup>	Países Bajos	100	POCUS	89	59	47	93	0,29
Hanif 2021 <sup>(30)</sup>	Pakistán	94	TC sin contraste	92	23	45	81	0,82
Schmid 2020 <sup>(31)</sup>	Alemania	135	POCUS	76,9	77,1	57,7	89,2	0,38
Teichgräber 2021 <sup>(32)</sup>	Alemania	165	TC	100	91,3	26	100	0,11
Wong 2020 <sup>(33)</sup>	China	64	CXR	69	33	86	15	0,68

SD %: sensibilidad diagnóstica expresada en porcentaje; ED %: especificidad diagnóstica expresada en porcentaje; VPP %: valor predictivo positivo expresado en porcentaje; VPN %: valor predictivo negativo expresado en porcentaje; POCUS: ecografía en el punto de atención o en la cama del paciente (*Point Of Care Ultrasound*); TC: tomografía computarizada; CXR: radiografía de tórax (*Chest X-Ray*).

Se realizaron 9 estudios en Europa (Francia 2, Italia 2, Reino Unido uno, Turquía uno, Países Bajos uno, Alemania 2) y 2 en Asia (Pakistán uno, China uno). Los estudios se realizaron entre enero y julio de 2020, con una mediana de tamaño muestral de 193,5 pacientes.



### 7.1.2. Características de los participantes

Nueve estudios (81,8%) incluyeron solo participantes adultos mayores de 16 años, y dos (18,1%) incluyeron tanto adultos como niños, siendo los niños una minoría. Todos los participantes fueron incluidos por sospecha de COVID-19. Cuatro estudios (36,3%) presentaron pacientes sintomáticos y asintomáticos, cinco (45,4%) sólo sintomáticos y en dos (18,1%) el estado sintomático no se informó claramente. Un total de 8 estudios (72,7%) incluyeron pacientes procedentes del Servicio de Urgencias, uno (9%) del Servicio de Urgencias o el ambulatorio y dos (18,1%) no indicaron claramente el entorno de procedencia.

### 7.1.3. Pruebas índices

Diez estudios (90,9%) evaluaron una única prueba índice, mientras que solo uno (9%) evaluó simultáneamente dos pruebas diagnósticas de imagen. La TC de tórax se evaluó en 7 estudios, la LUS en 3 estudios y la CXR en 2 estudios. En cuanto a los parámetros técnicos de la TC, se realizaron 4 estudios con TC sin contraste (36,3%), dos con TC con o sin contraste (18,1%) y en un caso (9%) no se informó claramente.

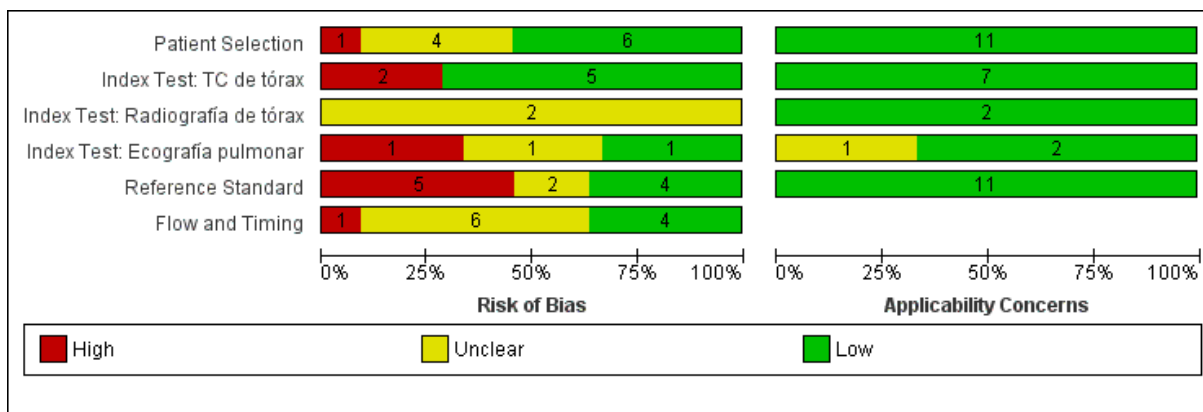
Las lecturas de las pruebas índice fueron realizadas por radiólogos en 7 estudios (63,6%), médicos especialistas en medicina de emergencias en un estudio (9%) y tres estudios no informaron claramente del nivel de formación del lector (27,2%).

## 7.2. CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

La Figura 2 proporciona un resumen de la calidad metodológica de los 11 estudios incluidos según la herramienta QUADAS-2 y la Figura 3 muestra los detalles sobre el riesgo de sesgo y evaluación de la aplicabilidad de cada estudio individualmente.

A nivel global, se encontró un alto riesgo de sesgo en la selección de pacientes en un estudio (9%), incierto en cuatro (36,3%) y bajo en seis (54,5%). Dentro de esta categoría, las preocupaciones principales fueron debidas a una inscripción no consecutiva o aleatoria de los pacientes incierta (n = 4) y a exclusiones inapropiadas (n = 2) o inciertas (n = 2).

**Figura 2.** Gráfico del riesgo de sesgo y problemas de aplicabilidad. Los juicios de los revisores acerca de cada dominio se presentan como porcentajes en los estudios incluidos. Además, se muestra el número de estudios incluidos en cada área.



*Patient selección:* selección de pacientes; *Index Test:* pruebas índice; *Reference Standard:* estándar de referencia; *Flow and Timing:* flujo y tiempos; *Risk of Bias:* riesgo de sesgo; *Applicability Concerns:* preocupaciones sobre la aplicabilidad; *High:* alto riesgo; *Unclear:* riesgo incierto; *Low:* bajo riesgo.

**Figura 3.** Resumen de las preocupaciones sobre el riesgo de sesgo y la aplicabilidad: los juicios de los revisores acerca de cada dominio para cada estudio incluido.

	Risk of Bias						Applicability Concerns				
	Patient Selection	Index Test: TC de tórax	Index Test: Radiografía de tórax	Index Test: Ecografía pulmonar	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test: TC de tórax	Index Test: Radiografía de tórax	Index Test: Ecografía pulmonar	Reference Standard
Bar 2020	?			?	+	?	+			?	+
Bellini 2021	+	+			-	?	+	+			+
Borakati 2020	+	+	?		?	?	+	+	+		+
Boussouar 2020	+	+			?	+	+	+			+
Falaschi 2020	?	+			-	+	+	+			+
Gezer 2020	+	-			-	?	+	+			+
Haak 2021	?			+	+	+	+			+	+
Hanif 2021	?	-			-	?	+	+			+
Schmid 2020	+			-	+	+	+			+	+
Teichgraber 2021	+	+			+	?	+	+			+
Wong 2020	-		?		-	-	+		+		+

- High      ? Unclear      + Low

*Risk of Bias:* riesgo de sesgo; *Applicability Concerns:* preocupaciones sobre la aplicabilidad; *Patient selection:* selección de pacientes; *Index Test:* pruebas índice; *Reference Standard:* estándar de referencia; *Flow and Timing:* flujo y tiempos; *High:* alto riesgo; *Unclear:* riesgo incierto; *Low:* bajo riesgo.

El riesgo de sesgo debido a la aplicación de la TC de tórax (n = 7) fue alto en dos estudios (28,5%) y bajo en cinco (71,4%). El criterio de alto riesgo de sesgo se otorgó a ambos estudios por no definir claramente los criterios de positividad de la prueba índice y por no cegar correctamente a los lectores sobre los resultados de la prueba referencia. En cuanto a la aplicación de la CXR, todos los artículos (n = 2) mostraron un riesgo incierto (100%). Respecto a la LUS (n = 3), un estudio mostró un riesgo alto de sesgo (33,3%), uno riesgo bajo (33,3%) y uno mostró un riesgo incierto (33,3%). El alto riesgo se concedió por no definir claramente los criterios de positividad de la prueba ni establecer un umbral claro.

Para el estándar de referencia, se presentó un riesgo alto de sesgo en cinco estudios (45,4%) incierto en dos (18,1%) y bajo en cuatro (36,3%). Los 5 estudios con riesgo alto utilizaron protocolos de RT-PCR que no clasificaban correctamente la condición objetivo, y tampoco indicaron claramente si la interpretación de los resultados del estándar de referencia se realizó sin conocimiento de los resultados de la prueba índice.

La evaluación del riesgo de sesgo para el flujo y los tiempos se estableció alto en un estudio (9%), incierto en seis (54,5%) y bajo en cuatro (36,3%). El alto riesgo se otorgó debido a que no todos los participantes recibieron el mismo estándar de referencia.

En global, las preocupaciones sobre la aplicabilidad de la evidencia fueron bajas en 10 estudios (90,9%) e incierta en uno (9%). En el caso de la TC de tórax (n=7) y la CXR (n=2), todos los estudios presentaron un bajo riesgo. En el caso de la LUS, dos estudios mostraron bajo riesgo (66,6%) mientras que uno (33,3%) mostró un riesgo incierto. El estándar de referencia mostró un riesgo bajo de aplicabilidad en todos los estudios (n=11).

### **7.3. HALLAZGOS**

#### **7.3.1. Patrones radiológicos**

Conjuntamente, los patrones radiológicos más frecuentemente identificados en la COVID-19 por las diferentes pruebas índice (TC de tórax, LUS y CXR) fueron las opacidades en vidrio esmerilado (GGO, *ground-glass opacity*), pavimento loco (“*crazy paving*”), consolidaciones subpleurales, líneas pleurales irregulares, líneas B múltiples o confluentes (en cascada), afectación de los cinco lóbulos y distribución bilateral, localización medial e inferior, localizaciones periféricas y broncogénicas y pequeños derrames pleurales. Las imágenes descriptivas de cada prueba y los diferentes hallazgos se muestran en las Figuras 4, 5 y 6.

#### **7.3.2. Evaluación del rendimiento diagnóstico**

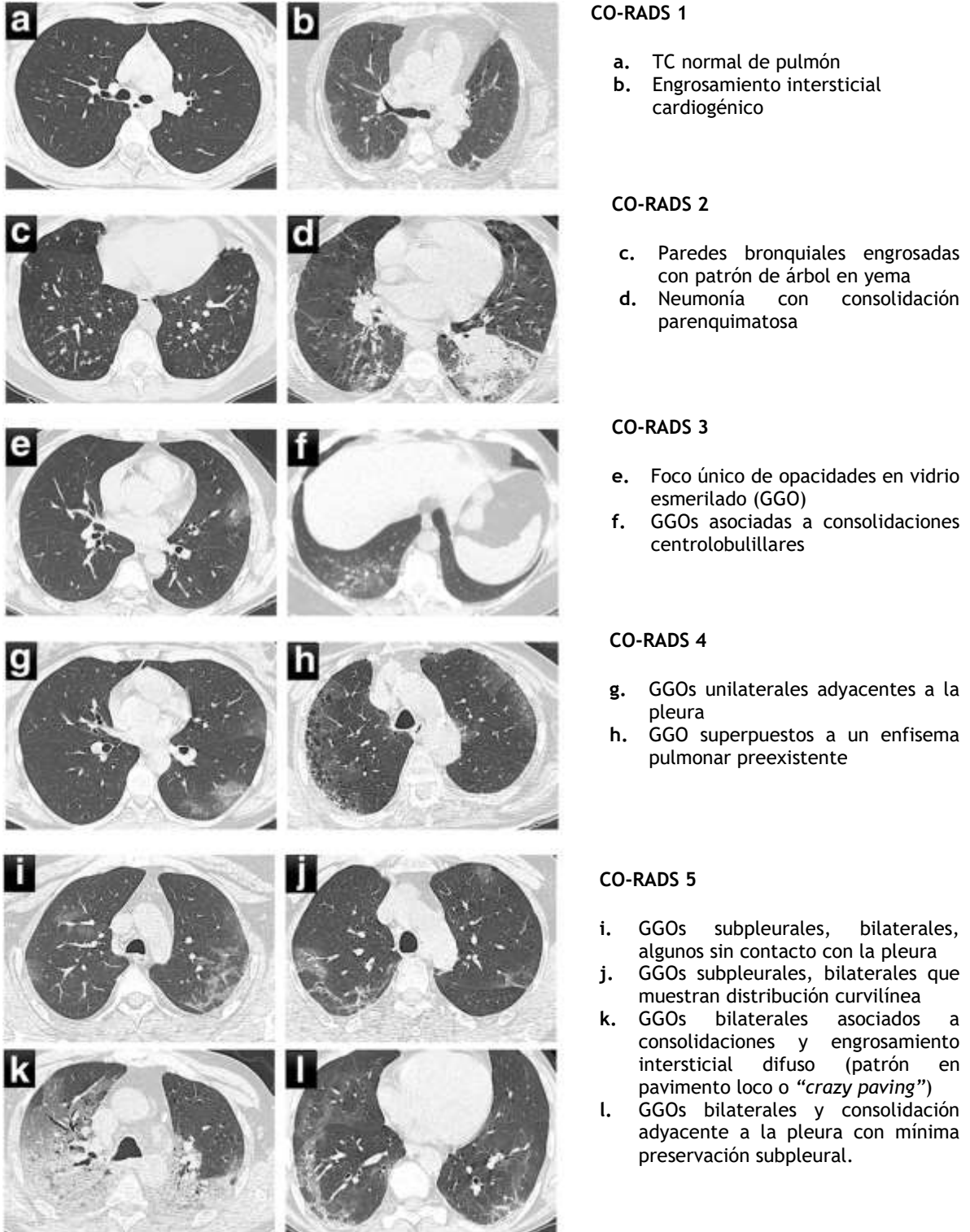
Los estudios que evaluaron la TC de tórax (n=7) incluyeron 1.482 casos de COVID-19 (46,4%) de un total de 3.191 participantes. La sensibilidad osciló desde el 61% hasta el 100% y la especificidad desde el 23% hasta el 96%. La sensibilidad combinada para la TC de tórax fue del 86,2% (con un intervalo de confianza –IC– del 95%: 84,4 a 87,9) y la especificidad combinada fue del 77,2% (IC del 95%: 75,2 a 79,2). La razón de verosimilitud o *likelihood ratio* (LR) positiva (LR+) acumulada fue de 3,88 (IC del 95%: 2,25 – 6,69) y la LR negativa (LR-) combinada fue de 0,19 (IC del 95%: 0,10–,035). Los diagramas de bosque (*forest plot*) y los gráficos para los estudios de la TC de tórax se muestran en la Figura 7.

Para el estudio de la evaluación diagnóstica de la CXR (n=2) se incluyeron 924 participantes, siendo 603 (65,2%) los casos de COVID-19. La sensibilidad combinada fue del 56,9% (IC del 95%: 52 a 60) y la especificidad combinada fue del 59% (IC del 95%: 53 a 64). La LR+ combinada fue de 1,32 (IC del 95%: 1,06 a 1,64) y la LR- de 0,74 (IC del 95%: 0,65 a 0,84). Los diagramas de bosque y los gráficos para los estudios de la CXR se muestran en la Figura 8.

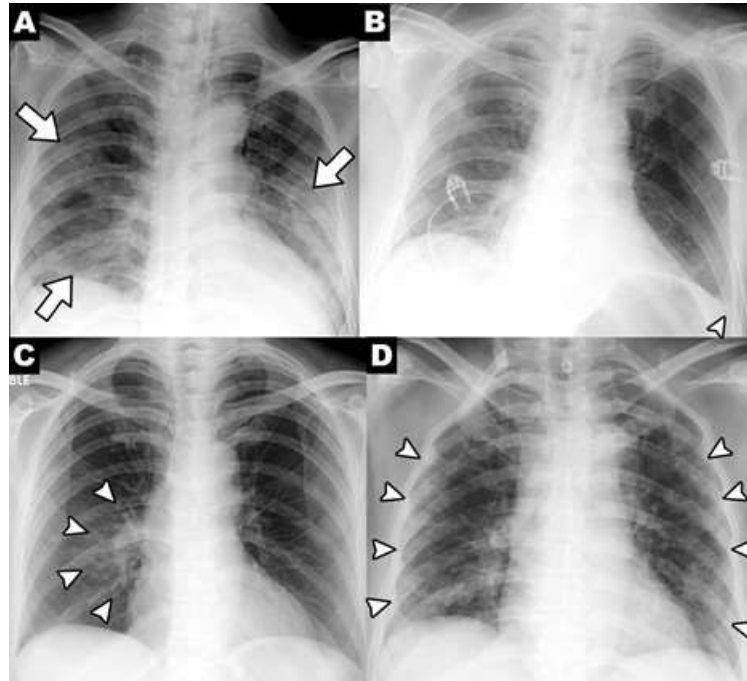
La evaluación de la LUS (n=3) incluyó 97 casos de COVID-19 (29,6%) de un total de 328 participantes. La sensibilidad combinada fue del 86,6% (IC del 95%: 78 a 92) y la especificidad

combinada de 68,2% (IC del 95%: 61 a 74). La LR+ combinada fue de 2,63 (IC del 95%: 2,02 a 3,42) y la LR- del 0,19 (IC del 95%: 0,08 a 0,45). Los diagramas de bosque y los gráficos para los estudios de la LUS se muestran en la Figura 9.

**Figura 4.** Imágenes descriptivas de TC de tórax que ilustran los hallazgos más frecuentes en COVID-19 según la clasificación CO-RADS. Fuente: Bellini D, Panvini N, Rengo M, Vicini S, Lichtner M, Tieghi T, et al. Diagnostic accuracy and interobserver variability of CO-RADS in patients with suspected coronavirus disease-2019: a multireader validation study. Eur Radiol. 23 de abril de 2021;31(4):1932-40.

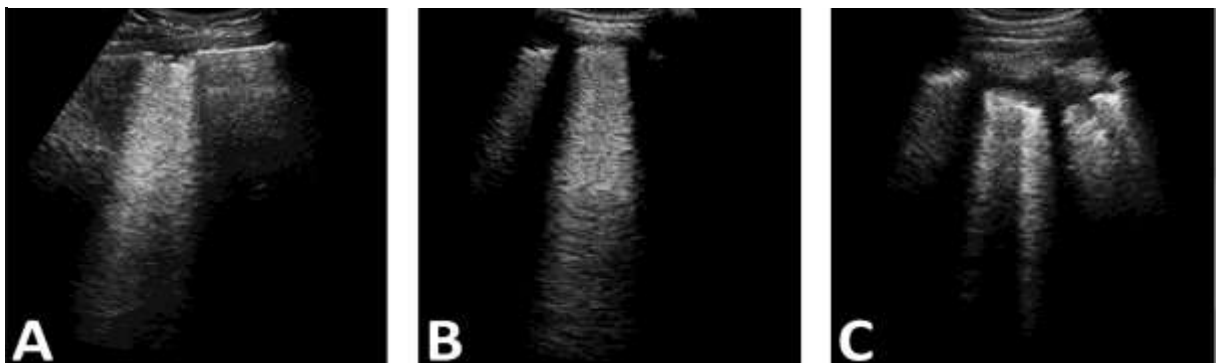


**Figura 5.** Imágenes descriptivas de CXR que ilustran los hallazgos más frecuentes en COVID-19. (A) Consolidaciones parcheadas (flechas); (B) Derrame pleural (punta de la flecha); (C) Distribución perihiliar (punta de la flecha); (D) Distribución periférica (punta de la flecha).



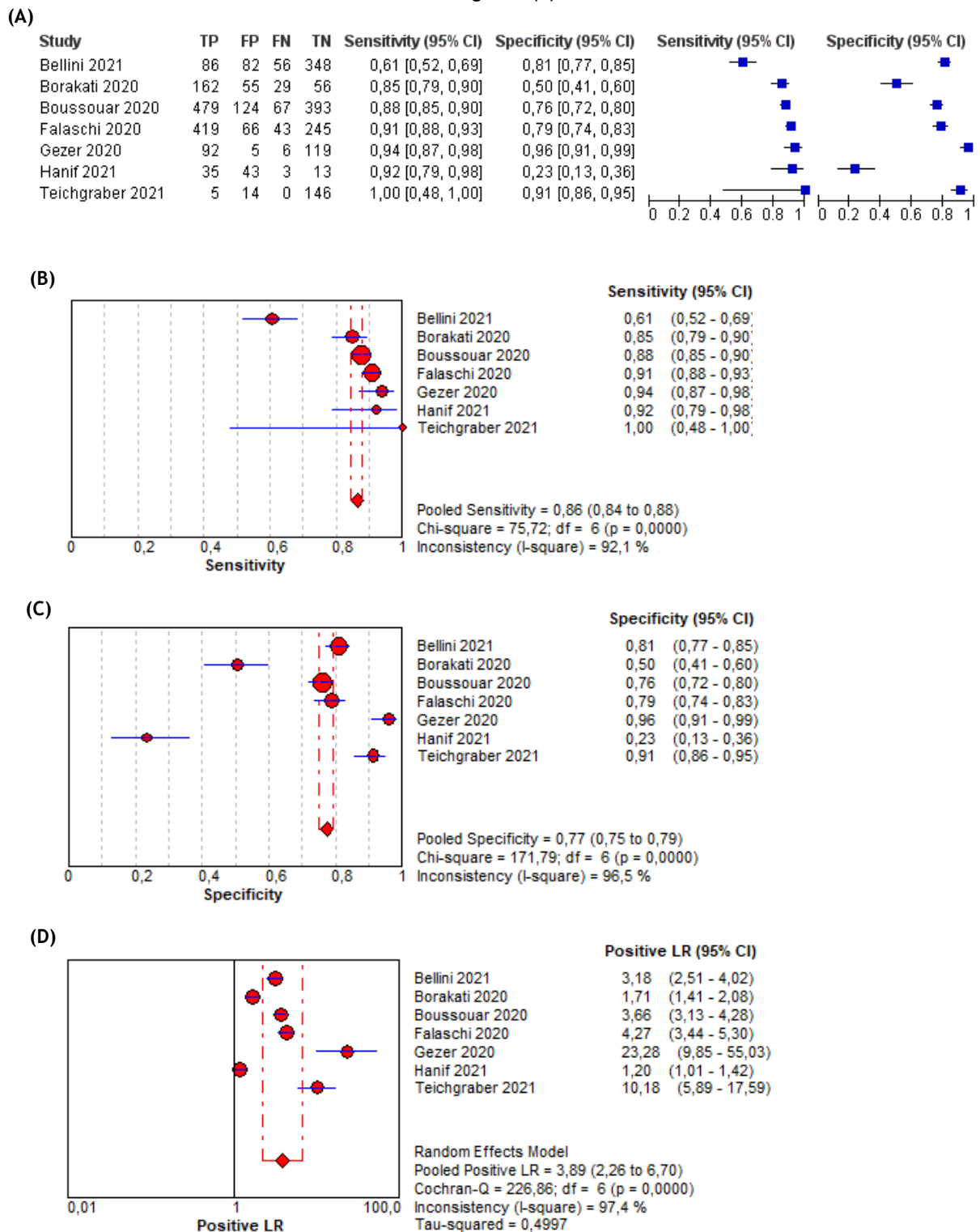
Fuente: Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. Radiology. 1 de agosto de 2020;296(2):E72-8.

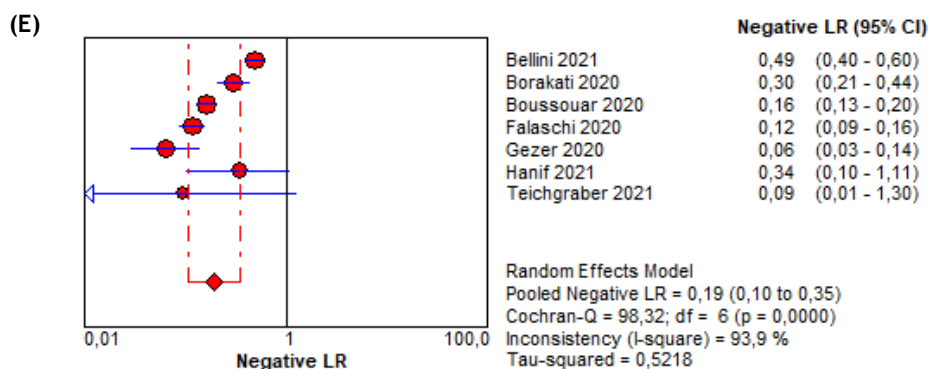
**Figura 6.** Ecografías convencionales, bidimensionales en tiempo real y escala de grises que ilustran los hallazgos más frecuentes en COVID-19. (A) Línea pleural irregular con pequeña consolidación subpleural y líneas B confluyentes; (B) Línea pleural irregular con líneas B confluyentes (línea B en cascada); (C) Consolidación subpleural con múltiples líneas B.



Fuente: Haak SL, Renken IJ, Jager LC, Lameijer H, van der Kolk B (Britt) Y. Diagnostic accuracy of point-of-care lung ultrasound in COVID-19. Emerg Med J. febrero de 2021;38(2):94-9.

**Figura 7.** Estudio del rendimiento diagnóstico de la TC de tórax en casos sospechosos de COVID-19. Diagrama de bosque con las distintas medidas de precisión de los estudios incluidos (A). *Forest plot* de la sensibilidad combinada (B) y la especificidad combinada (C). *Forest plot* de las razones de verosimilitud positiva (D) y negativa (E).

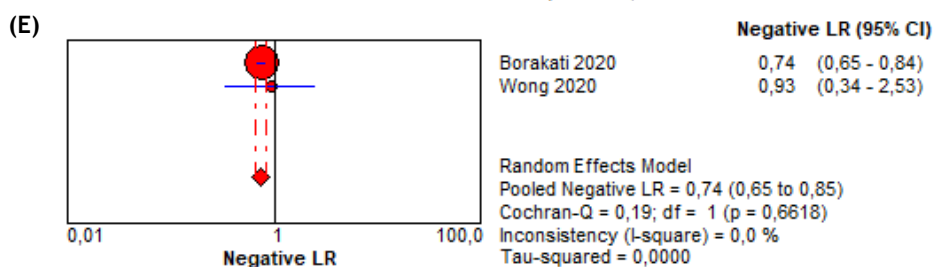
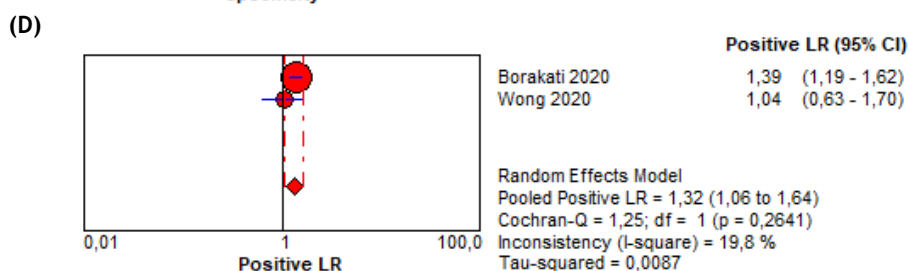
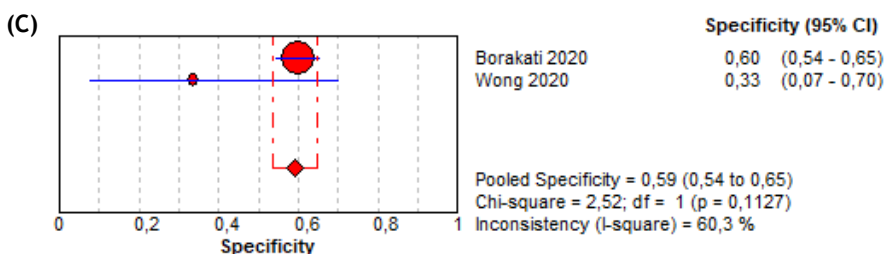
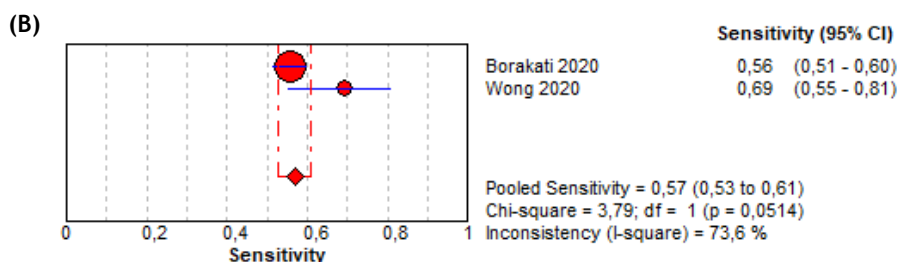




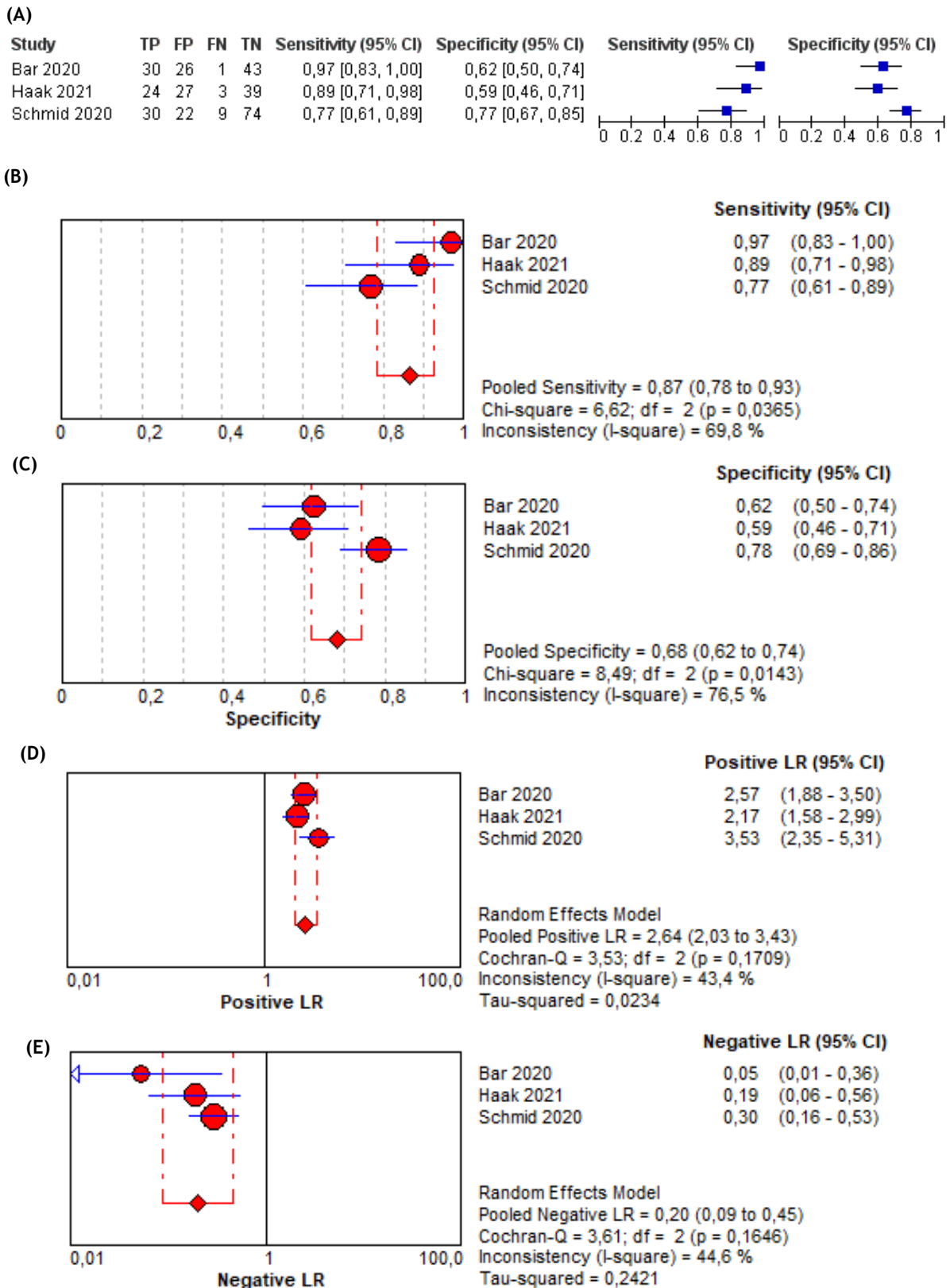
**Figura 8.** Estudio del rendimiento diagnóstico de la CXR en casos sospechosos de COVID-19. Diagrama de bosque con las distintas medidas de precisión de los estudios incluidos (A). *Forest plot* de la sensibilidad combinada (B) y la especificidad combinada (C). *Forest plot* de las razones de verosimilitud positiva (D) y negativa (E).

(A)

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Borakati 2020	305	125	243	187	0,56 [0,51, 0,60]	0,60 [0,54, 0,65]		
Wong 2020	38	6	17	3	0,69 [0,55, 0,81]	0,33 [0,07, 0,70]		



**Figura 9.** Estudio del rendimiento diagnóstico de la LUS en casos sospechosos de COVID-19. Diagrama de bosque con las distintas medidas de precisión de los estudios incluidos (A). *Forest plot* de la sensibilidad combinada (B) y la especificidad combinada (C). *Forest plot* de las razones de verosimilitud positiva (D) y negativa (E).



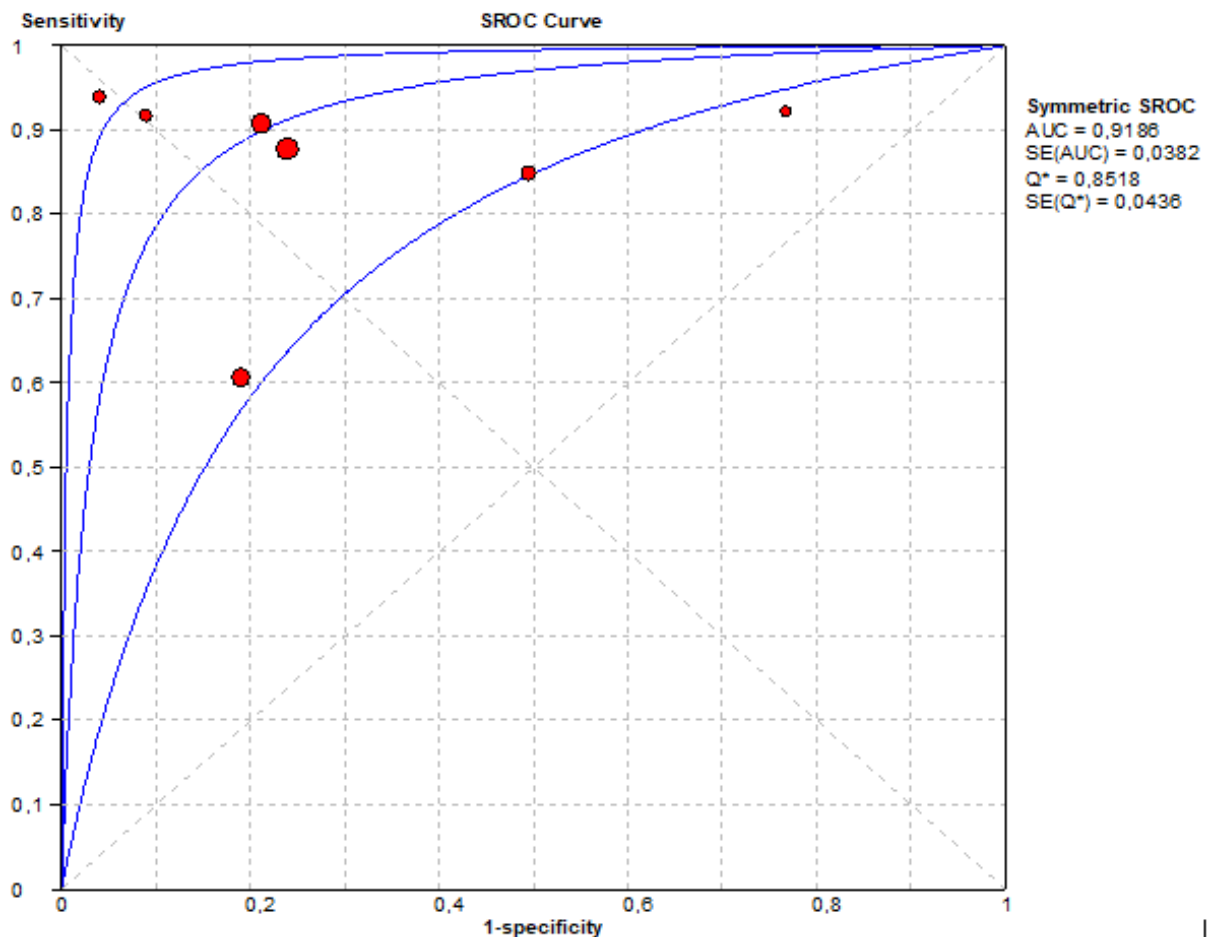


### 7.3.3. Efecto umbral

Para establecer la definición de positividad en los estudios que evaluaban la TC de tórax ( $n = 7$ ) se utilizó en un estudio (14,2%) la clasificación de la Sociedad Neerlandesa de Radiología *COVID-19 Reporting Data System* (CO-RADS), en uno (14,2%) la escala de la *British Society of Thoracic Imaging* (BSTI), en dos (28,5%) la declaración de consenso (STR/ACR/SRNA) de la Sociedad de Radiología de Norteamérica (RSNA), la Sociedad de Radiología Torácica (STR) y el Colegio Americano de Radiología (ACR); en uno (14,2%) se estableció un informe propio estandarizado de hallazgos típicos, atípicos y muy atípicos similar al CO-RADS pero sin definición de umbrales; y en dos estudios (28,5%) la definición de positividad de la prueba no estaba especificada claramente.

La curva ROC común (sROC) para la TC de tórax mostró un área bajo la curva (ABC o *area under de curve* –AUC) de 0,91 y se presenta en la Figura 10. El coeficiente de correlación de Spearman fue de -0,25 (p-valor: 0,58) y sus resultados se muestran en la Tabla 4.

Figura 10. Representación de la sensibilidad frente a (1-especificidad) en el espacio sROC para cada estudio de la TC de tórax



**Tabla 4.** Resultados de la correlación de rango Spearman de sensibilidad contra (1-especificidad) para evaluar el efecto umbral en todos los estudios de precisión diagnóstica incluidos en la RS de TC de tórax para la predicción de COVID-19.

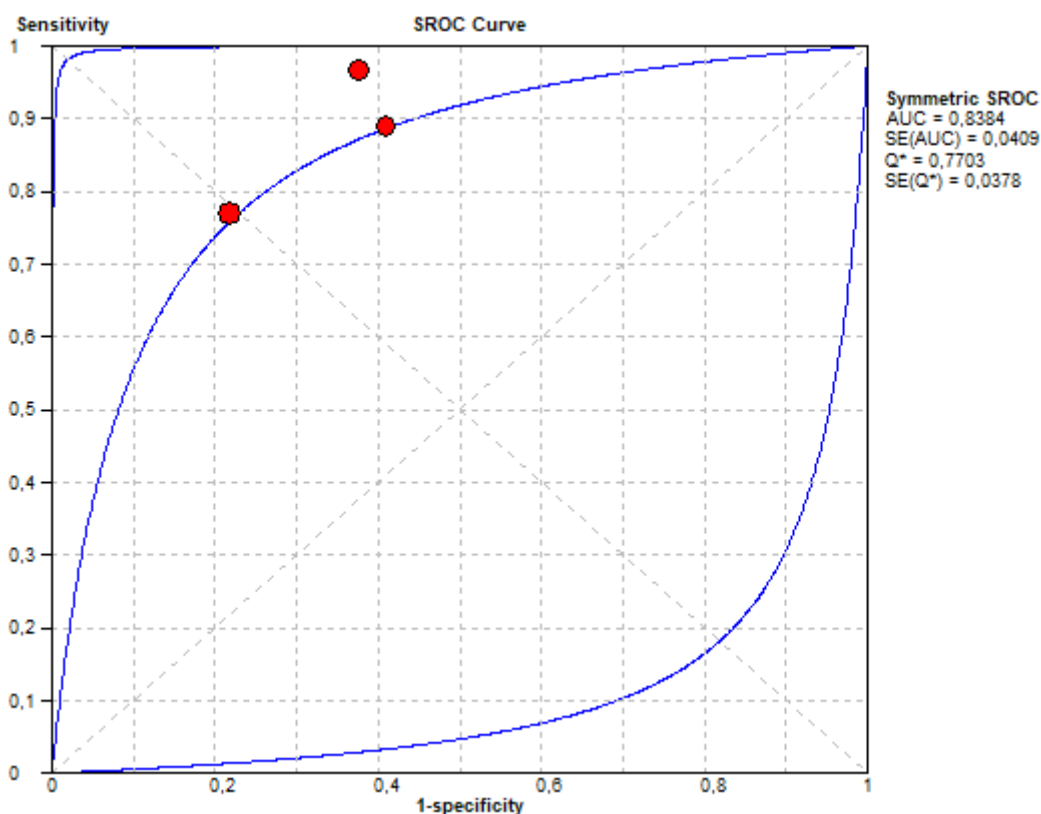
Var.	Coeff.	Std Error	T	p-value
a	3,497	0,691	5,062	0,0039
b (1)	-0,548	0,419	1,310	0,2473

Coeficiente de correlación de Spearman: -0,250 p-valor = 0,589  
 Modelo de Moses (D = a - bS)  
 Regresión ponderada (inversa de la varianza)  
 Estimación de tau cuadrado = 2,1551 (la convergencia se logra después de 5 iteraciones)  
 Estimación de máxima verosimilitud restringida (REML)  
 N° de estudios = 7  
 Filtro desactivado

De los tres estudios que valoraban la LUS, dos (66,6%) no definían de forma clara los criterios de positividad de la prueba, mientras que en uno (33,3%) se utilizó una clasificación propia que valoraba la línea pleural, las líneas B, consolidaciones y efusiones y le otorgaba una puntuación a cada ítem, estableciendo así un umbral de positividad.

La gráfica sROC para la LUS mostró una AUC de 0,86 y el coeficiente de correlación de Spearman fue de 0,50 (p-valor: 0,667). Los resultados se muestran en la Figura 11 y Tabla 5.

**Figura 11.** Representación de la sensibilidad frente a (1-especificidad) en el espacio sROC para cada estudio de la LUS



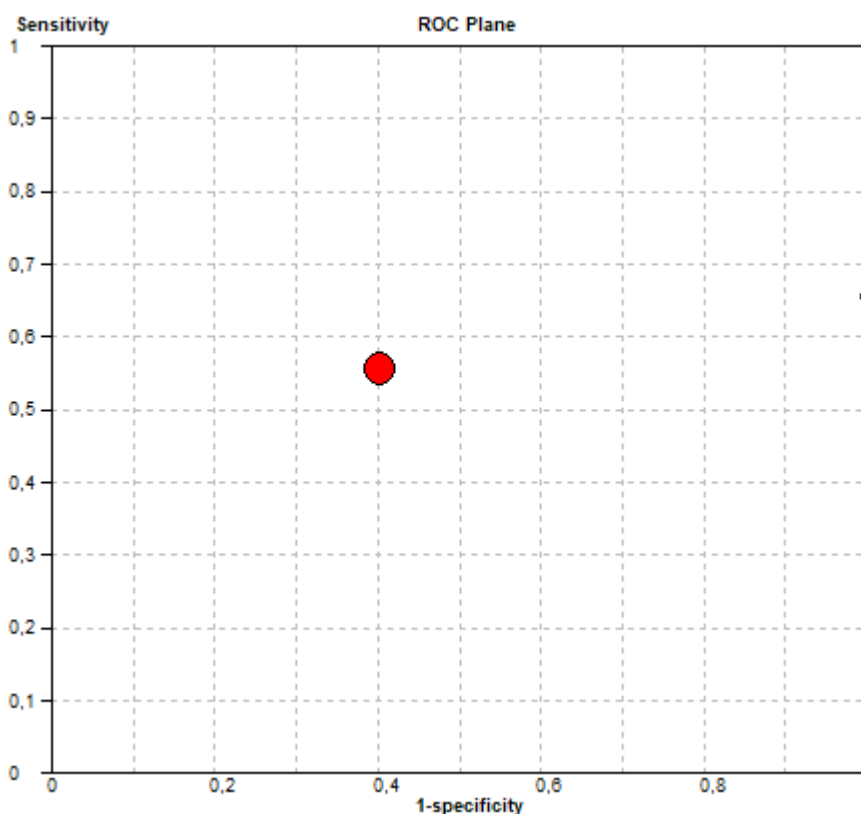
**Tabla 5.** Resultados de la correlación de rango Spearman de sensibilidad contra (1-especificidad) para evaluar el efecto umbral en todos los estudios de precisión diagnóstica incluidos en la RS de LUS para la predicción de COVID-19.

Var.	Coeff.	Std Error	T	p-value
a	2,420	0,427	5,661	0,1113
b (1)	0,279	0,321	0,867	0,5452

Coeficiente de correlación de Spearman: 0,500 p-valor = 0,667  
 Modelo de Moses (D = a - bS)  
 Regresión ponderada (inversa de la varianza)  
 Estimación de tau cuadrado = 0,0000 (la convergencia se logra después de 1 iteraciones)  
 Estimación de máxima verosimilitud restringida (REML)  
 N° de estudios = 3  
 Filtro desactivado

En la evaluación de la CXR (n = 2), se utilizó la escala *British Society of Thoracic Imaging* (BSTI) como definición de positividad en un estudio, y el consenso de la *Fleischner Society* con puntuación de gravedad en el otro. No se pudo llevar a cabo el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman ni la elaboración de la gráfica sROC debido al número limitado de estudios incluidos. La representación de la curva ROC se muestra en la Figura 12.

**Figura 12.** Representación de la sensibilidad frente a (1-especificidad) en el espacio ROC para cada estudio de la CXR



## 8. DISCUSIÓN

La infección por SARS-CoV-2 puede cursar de forma asintomática o sintomática. Frecuentemente se presenta como enfermedad leve-moderada (80%) con presencia de fiebre, tos seca, mialgias, astenia y disnea, siendo este último el síntoma de alarma más importante. Los casos de mayor gravedad presentan una desaturación de oxígeno y la necesidad de ingreso hospitalario, pudiendo llegar a requerir apoyo intensivo debido a SARS o SDRA (34)(35). Por ello, es fundamental el diagnóstico temprano y preciso para el control de la epidemia de COVID-19.

### 8.1. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS

Los patrones radiológicos más comunes asociados a lesión pulmonar por COVID-19 son las opacidades en vidrio esmerilado y las consolidaciones con distribución periférica, bilateral y de campos inferiores y posteriores (34). Además de estos, en la revisión se han documentado otros patrones de lesión pulmonar como el de pavimento loco o empedrado (*crazy paving*), afectación de los cinco lóbulos, localización broncogénica y presencia de pequeños derrames pleurales. En la LUS se han identificado la presencia de líneas B múltiples ( $\geq 3$ ) o confluentes (en cascada) y líneas pleurales irregulares.

La revisión sistemática sobre el rendimiento diagnóstico de la TC de tórax (7 estudios, 3.191 participantes, 1.482 casos (46,4%)) demostró una sensibilidad combinada del 86,2% (IC 95%: 84,4 a 87,9) y una especificidad combinada del 77,2% (IC 95%: 75,2 a 79,2) para el diagnóstico de COVID-19 en pacientes sospechosos. Aunque la sensibilidad general parece alta, una TC de tórax normal no excluiría a la COVID-19.

La razón de verosimilitud positiva (LR+) acumulada para la TC de tórax fue de 3,88 (IC 95%: 2,25 – 6,69) y la LR- combinada fue de 0,19 (IC del 95%: 0,10-,035). Ambos valores excluyen, de su intervalo de confianza, el valor nulo por lo que son concluyentes. Con los resultados del presente estudio, la LR+ se traduce como una probabilidad 3,88 veces superior a que un paciente con COVID-19 obtenga una TC de tórax positiva frente a que un paciente sin COVID-19 obtenga el mismo resultado, lo que confiere un impacto regular en cuanto a la utilidad clínica. El valor bajo de LR- obtenido permite descartar la enfermedad, midiendo la mayor probabilidad de obtener una prueba negativa en enfermos en comparación a los no enfermos, lo que otorga un impacto bueno en referencia a la utilidad clínica.

La evaluación de la heterogeneidad de los estudios de TC de tórax muestra una curva ROC común (sROC) con una AUC de 0,91, la cual define la eficacia discriminatoria de esta prueba índice. Su valor indica un rendimiento global de la TC de tórax bueno, al aproximarse al valor 1 ideal, existiendo una alta probabilidad de que, ante dos individuos, uno enfermo y otro sano, la prueba los clasifique correctamente. También se representa la distribución de cada estudio y la relación de interdependencia entre la sensibilidad y la especificidad que mantienen entre ellos, evidenciándose cierta dispersión de los puntos que indican heterogeneidad en los estudios primarios de revisión. Por ello se sospechó de la presencia del efecto umbral y se obtuvo el coeficiente de correlación de Spearman que fue de -0,25 (p-valor: 0,58), mostrando una correlación negativa entre sensibilidad y especificidad, e indicando así la existencia de efecto umbral. A pesar de ello, el resultado no es estadísticamente significativo por presentar un p-valor  $> 0,05$ .

El estudio del rendimiento de la CXR (2 estudios, 924 participantes, 603 casos (65,2%) se obtuvo una sensibilidad combinada del 56,9% (IC 95%: 52 a 60) y una especificidad combinada del 59% (IC 95%: 53 a 64). A pesar de ello, el rendimiento diagnóstico se estima de poca utilidad debido a que los valores obtenidos son próximos al valor nulo (50%).

La LR+ combinada para la CXR fue de 1,32 (IC 95%: 1,06 a 1,64) y la LR- de 0,74 (IC 95%: 0,65 a 0,84). Los resultados indican una probabilidad 1,32 veces mayor a que un paciente con COVID-19 obtenga un resultado positivo en la CXR frente a un paciente sin COVID-19, aunque su hallazgo tenga un impacto malo en la utilidad clínica (valor <2). Además, el valor de LR- indica también un impacto malo en la utilidad clínica (valor >0,5). Se representó la curva ROC para los estudios de CXR, donde se evidencia una dispersión entre ellos. No se pudo realizar un metaanálisis debido al número limitado de estudios incluidos y a su heterogeneidad, por lo que no se pudo extraer información sobre la existencia o no de efecto umbral.

La evaluación del rendimiento diagnóstico de la LUS (3 estudios, 328 participantes, 97 casos (26,9%)) mostró una sensibilidad combinada del 86,6% (IC 95%: 78 a 92) y una especificidad combinada del 68,2% (IC 95%: 61 a 74). A pesar de la alta sensibilidad general, una LUS negativa no excluiría a la COVID-19.

La LR+ combinada obtenida fue de 2,63 (IC 95%: 2,02 a 3,42) y la LR- del 0,19 (IC 95%: 0,08 a 0,45). Ambos resultados son concluyentes ya que excluyen, de su intervalo de confianza, el valor nulo. Se obtuvo una probabilidad 2,63 veces superior a que una LUS positiva se de en un paciente con COVID-19 frente a uno sin enfermedad. El resultado de la LR+ confiere un impacto regular (2-5) en su utilidad clínica, frente al impacto bueno (0,1-0,2) que presenta la LR-.

Para el estudio de la heterogeneidad, la sROC para LUS obtuvo una AUC de 0,86, la cual indica una eficacia discriminatoria de la prueba, con una alta probabilidad por acercarse al valor 1 ideal. Aunque los estudios se muestran bastante unificados en la representación gráfica, se calculó el coeficiente de correlación de Spearman que fue de 0,50 (p-valor: 0,667). Ello indica una correlación positiva entre la sensibilidad y especificidad, que niega el efecto umbral, aunque sin ser estadísticamente significativa por presentar un p-valor > 0,05.

## **8.2. FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LA REVISIÓN**

La estrategia de búsqueda de la revisión fue amplia y permitió identificar una gran variedad de artículos sobre el diagnóstico de la COVID-19. Se examinaron los registros, se extrajeron los datos y se evaluó la metodología mediante el uso de escalas validadas.

Se permitió la inclusión de estudios con participantes únicamente sintomáticos, así como mixtos (sintomáticos y asintomáticos). Los participantes asintomáticos se incluyeron por haber presentado algún contacto de riesgo u otros factores de infección. A pesar de ello, no todos los estudios incluidos informaron de la situación clínica de sus participantes. Por ello se podría haber incurrido en un posible sesgo de confirmación diagnóstica, ya que la realización de la RT-PCR se realizó también a los participantes asintomáticos por la alta probabilidad de padecer COVID-19, por lo que los resultados positivos en las pruebas índice (TC de tórax, CXR y LUS) pueden estar sobrerrepresentados (sobreestimación de la sensibilidad) y los negativos

infrarrepresentados (infraestimación de la especificidad). No obstante, este tipo de sesgos es éticamente imposible de evitar.

Debido a la gran heterogeneidad de definiciones de positividad de las diferentes pruebas índice (TC de tórax, CXR y LUS), la aplicabilidad de sus resultados tiene una inferencia baja. Asimismo, el estándar de referencia mostró un riesgo de sesgo alto en cuanto a su aplicabilidad, en especial por no clasificar correctamente la condición objetivo.

Los valores sensibilidad y especificidad combinada se mostraron altos para la TC de tórax y la LUS, no así para los estudios de CXR. Estos resultados pueden depender de la subjetividad del evaluador al valorar la prueba y de su nivel de formación. En consecuencia, el efecto umbral se pudo evaluar en los estudios de TC de tórax y LUS, a pesar de no ser estadísticamente significativos sus resultados. Para la CXR no fue posible realizar el metaanálisis.

### **8.3. APLICABILIDAD DE LOS HALLAZGOS A LA PREGUNTA DE REVISIÓN**

La presente revisión se centró en una cohorte de participantes adultos sospechosos de presentar COVID-19, atendidos en los Servicios de Urgencias. Se excluyeron participantes pediátricos, embarazadas y pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos. La diferente afectación clínica y gravedad no se consideró. Además, todos los estudios se realizaron con muestras recogidas entre enero y julio de 2020, cuando la presencia de COVID-19 era reciente y la incidencia no era de las más altas que se alcanzaron. En consecuencia, la aplicabilidad de los hallazgos se debe tomar con cautela.

## **9. CONCLUSIONES**

### **9.1. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA**

A causa del riesgo de sesgo alto o poco claro y a la heterogeneidad de los estudios incluidos, se limita la capacidad de extraer conclusiones fiables basadas en los resultados obtenidos. No obstante, parece clara la existencia de patrones característicos de infección pulmonar por COVID-19, como son las opacidades en vidrio esmerilado, las consolidaciones de distribución periférica, bilateral y con predominancia en campos inferiores y posteriores, el patrón en pavimento loco o empedrado, la localización broncogénica, la presencia de pequeños derrames pleurales, la presencia de líneas B múltiples ( $\geq 3$ ) o confluyentes (en cascada). Ello hace que se estén formulando distintos consensos para el diagnóstico por imagen, como son las clasificaciones CO-RADS, BSTI, STR/ACR/SRNA o el consenso de la *Fleischner Society*.

La evidencia científica indica que la TC de tórax muestra una sensibilidad del 87,9% para el diagnóstico de COVID-19 (36) y se ha mostrado especialmente útil para la evaluación de los criterios de gravedad y progresión de la enfermedad (34). El presente estudio ha obtenido una sensibilidad acumulada del 86,2% para la TC de tórax y ha demostrado, mediante el valor de LR- que la prueba podría ser de utilidad para descartar COVID-19 en casos sospechosos, no tanto para su confirmación. Se sospechó de efecto umbral y se obtuvo el coeficiente de correlación de Spearman que fue de -0,25 (p-valor: 0,58), mostrando una correlación negativa entre sensibilidad y especificidad, e indicando así la existencia de efecto umbral. A pesar de ello, el resultado no fue estadísticamente significativo por presentar un p-valor  $> 0,05$ .

Con los resultados obtenidos en esta RS y MA, se refuerza la evidencia ya existente sobre el uso de la TC de tórax como ayuda diagnóstica en casos complicados o en la investigación de afectaciones discordantes con la positividad de la RT-PCR y para la valoración de otra patología pulmonar preexistente o subyacente.

En la literatura se describe una sensibilidad de la CXR del 80,6% para el diagnóstico de COVID-19 (36), y su utilidad principal es el triaje de pacientes y la evaluación de manifestaciones radiológicas extensas en pacientes ingresados (34). En contraposición, el presente estudio obtuvo una sensibilidad combinada menor, del 56,9% y no se pudo realizar un metaanálisis de los datos debido al tamaño muestral reducido, por lo que no se pudo calcular el efecto umbral. Esto genera que los resultados obtenidos no puedan ser extrapolados para la práctica clínica. El único estudio incluido en la revisión que comparó dos pruebas índice, la TC y la CXR, concluyó que la TC presenta un 29% más de sensibilidad que la CXR (25).

El 86,4% de las personas con COVID-19 muestran una LUS alterada (36). La sensibilidad acumulada que obtuvo la RS fue del 86,6%, muy similar a la descrita en la literatura. Se obtuvo una correlación de Spearman positiva, negando así la presencia de efecto umbral, aunque se estableció como no estadísticamente significativa. Por ello se concluye que la LUS podría emplearse como prueba diagnóstica ante pacientes sospechoso de COVID-19, por delante del uso de TC o CXR, debido a que la LUS no irradia y permite la estadificación de pacientes potencialmente infecciosos que no permiten el traslado desde Urgencias hasta el TC.

## **9.2. IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN**

Se hace necesaria la unificación de criterios diagnósticos para las diferentes pruebas de imagen, para poder establecer unos criterios de positividad comunes que permitan evaluar, de forma menos sesgada, la rentabilidad diagnóstica de las distintas pruebas. De este modo se limitaría el efecto umbral y permitiría un análisis más robusto de los distintos estudios primarios.

Los valores obtenidos de sensibilidad y especificidad deben tomarse con cautela, ya que se ven influenciados por el sesgo causado por comparar poblaciones en fases diferentes de la enfermedad (*spectrum bias*). Por ello, los futuros estudios deberían indicar de forma clara el estadio de la enfermedad que presentan sus participantes. Asimismo, estos valores se ven muy influenciados por la prevalencia de la enfermedad, que ha ido cambiado a lo largo de las distintas olas, lo que requerirá nuevos análisis. Del mismo modo, se hacen necesarios más estudios evaluando el rendimiento diagnóstico de la CXR y la LUS, ya que su producción es escasa y se ve dificultado su metaanálisis para la práctica clínica.

## 10. ANEXOS

### 10.1. ANEXO I: LISTA DE VERIFICACIÓN PRISMA-DTA 2020

Section/topic	#	PRISMA-DTA Checklist Item	Reported on page #
<b>TITLE / ABSTRACT</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review (+/- meta-analysis) of diagnostic test accuracy (DTA) studies.	Portada
Abstract	2	Abstract: See PRISMA-DTA for abstracts.	3 - 5
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	6 - 8
Clinical role of index test	D1	State the scientific and clinical background, including the intended use and clinical role of the index test, and if applicable, the rationale for minimally acceptable test accuracy (or minimum difference in accuracy for comparative design).	9
Objectives	4	Provide an explicit statement of question(s) being addressed in terms of participants, index test(s), and target condition(s).	10
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	No se realiza
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (participants, setting, index test(s), reference standard(s), target condition(s), and study design) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	10 - 11
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	10
Search	8	Present full search strategies for all electronic databases and other sources searched, including any limits used, such that they could be repeated.	12
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	11 - 13
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	11 - 13
Definitions for data extraction	11	Provide definitions used in data extraction and classifications of target condition(s), index test(s), reference standard(s) and other characteristics (e.g. study design, clinical setting).	11
Risk of bias and applicability	12	Describe methods used for assessing risk of bias in individual studies and concerns regarding the applicability to the review question.	13



Diagnostic accuracy measures	13	State the principal diagnostic accuracy measure(s) reported (e.g. sensitivity, specificity) and state the unit of assessment (e.g. per-patient, per-lesion).	13
Synthesis of results	14	Describe methods of handling data, combining results of studies and describing variability between studies. This could include, but is not limited to: a) handling of multiple definitions of target condition. b) handling of multiple thresholds of test positivity, c) handling multiple index test readers, d) handling of indeterminate test results, e) grouping and comparing tests, f) handling of different reference standards	11 - 13
Meta-analysis	D2	Report the statistical methods used for meta-analyses, if performed.	13
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	No se realiza
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Provide numbers of studies screened, assessed for eligibility, included in the review (and included in meta-analysis, if applicable) with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	14
Study characteristics	18	For each included study provide citations and present key characteristics including: a) participant characteristics (presentation, prior testing), b) clinical setting, c) study design, d) target condition definition, e) index test, f) reference standard, g) sample size, h) funding sources	15 y Anexo II
Risk of bias and applicability	19	Present evaluation of risk of bias and concerns regarding applicability for each study.	16 - 18
Results of individual studies	20	For each analysis in each study (e.g. unique combination of index test, reference standard, and positivity threshold) report 2x2 data (TP, FP, FN, TN) with estimates of diagnostic accuracy and confidence intervals, ideally with a forest or receiver operator characteristic (ROC) plot.	18 - 26
Synthesis of results	21	Describe test accuracy, including variability; if meta-analysis was done, include results and confidence intervals.	18 - 26
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression; analysis of index test: failure rates, proportion of inconclusive results, adverse events).	No se realiza
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence.	27 - 28
Limitations	25	Discuss limitations from included studies (e.g. risk of bias and concerns regarding applicability) and from the review process (e.g. incomplete retrieval of identified research).	28 - 29
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence. Discuss implications for future research and clinical practice (e.g. the intended use and clinical role of the index test).	29 - 30
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	For the systematic review, describe the sources of funding and other support and the role of the funders.	No se realiza

## 10.2. ANEXO II: CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Artículo	País	Edad	Fecha	Prevalencia COVID-19	N	Estado sintomático	Prueba índice	Diseño del estudio	Nivel de formación de los lectores	Prueba/s de referencia	Hallazgos prueba índice	Definición de positivo en prueba índice	Valores
<b>Bar 2020</b>	Francia	Adultos	Marzo Abril 2020	0,3	100	Incierto	POCUS	Observacional prospectivo	Incierto	Negativo si 2 RT-PCR negativas	Engrosamiento línea pleural de localización inferior y posterolateral (neumonía o SDRA) y líneas B $\geq$ 3	Incierto	SD 97% ED 62% VPP 54% VPN 98%
<b>Bellini 2020</b>	Italia	Adultos y niños	9 Marzo 3 Mayo 2020	0,24	572	Sólo sintomáticos	TC sin contraste	Observacional retrospectivo	Radiólogo	Intervalo RT-PCR y TC <7 días Repetir RT-PCR hasta 3 veces en <7 días del TC	Una puntuación CO-RADS $\geq$ 4 se mostró como el umbral óptimo para distinguir entre pacientes con PCR + y aquellos con PCR-	CO-RADS	SD 61% ED 81% VPP 51% VPN 86%
<b>Borakati 2020</b>	Reino Unido	Adultos y niños	16 Marzo 16 Abril 2020	0,72	302	Sintomáticos y asintomáticos	TC con/sin contraste	Observacional retrospectivo	Radiólogo	PCR hasta 30 días desde ingreso en Urgencias	29% más de sensibilidad que CXR	Escala <i>British Society of Thoracic Imaging</i> (BSTI)	SD 85% ED 50% VPP 75% VPN 66%
<b>Borakati 2020</b>	Reino Unido	Adultos y niños	16 Marzo 16 Abril 2020	0,6	860	Sintomáticos y asintomáticos	CXR	Observacional retrospectivo	Radiólogo	PCR hasta 30 días desde ingreso en Urgencias	Poca sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de COVID-19	Escala <i>British Society of Thoracic Imaging</i> (BSTI)	SD 56% ED 60% VPP 71% VPN 43%
<b>Boussouar 2020</b>	Francia	Adultos	18 Marzo 12 Mayo 2020	0,56	1063	Sólo sintomáticos	TC con/sin contraste	Observacional retrospectivo	Radiólogo	RT-PCR negativa, se repetía varias veces (no indican cuantas) Al menos una PCR+ <15 días tras TC	Opacidades en vidrio esmerilado (GGO), pavimento loco ("crazy paving") y consolidaciones subpleurales de todos los lóbulos	Informe estandarizado con hallazgos típicos, atípicos y muy atípicos (similar a CO-RADS). Sin definir umbrales	SD 88% ED 76% VPP 79% VPN 85%

Artículo	País	Edad	Fecha	Prevalencia COVID-19	N	Estado sintomático	Prueba índice	Diseño del estudio	Nivel de formación de los lectores	Prueba/s de referencia	Hallazgos prueba índice	Definición de positivo en prueba índice	Valores
<b>Falaschi 2020</b>	Italia	Adultos	3 Marzo 9 Abril 2020	0,6	773	Sólo sintomáticos	TC sin contraste	Observacional retrospectivo	Radiólogo	RT-PCR en <7 días tras TC, pudiendo repetirse 2 o más veces	Opacidades en vidrio esmerilado (99,9%), consolidación (83,7%) y compromiso bilateral (89,1%)	STR/ACR/SRNA	SD 90,7% ED 78,8% VPP 86,4% VPN 85,1%
<b>Gezer 2020</b>	Turquía	Adultos	21 Marzo 3 Abril 2020	0,4	222	Sólo sintomáticos	TC sin contraste	Observacional retrospectivo	Radiólogo	Inciertas	Afectación 5 lóbulos (64,3%), en zonas medial e inferior (44,9%), localización periférica y broncogénica (66,3%) o periférica (32,7%)	Incierto	SD 93,9% ED 96% VPP 91% VPN 95,2%
<b>Haak 2021</b>	Países Bajos	Adultos ≥ 16 años	14 - 22 Abril 2020	0,29	100	Sólo sintomáticos	POCUS	Observacional prospectivo	Médico Emergencias	PCR positiva <14 días desde ingreso en urgencias	Línea pleural irregular, líneas B múltiples o confluentes (cascada), consolidaciones subpleurales y pequeños derrames pleurales	Clasificación propia que valora: línea pleural, líneas B consolidaciones y efusión; otorga puntuación Puntuación ≥ 2 se asocia con manifestaciones pulmonares de COVID-19, según las anomalías encontradas en al menos una de las 12 zonas de exploración	SD 89% ED 59% VPP 47% VPN 93%
<b>Hanif 2021</b>	Pakistán	Adultos	Abril Julio 2020	0,82	94	Sintomáticos y asintomáticos	TC sin contraste	Observacional retrospectivo	Incierto	Intervalo PCR y TC <7 días Excluidos pacientes con neoplasia pulmonar y extrapulmonar, traumatismo torácico, cirugía torácica previa	Patrón en vidrio esmerilado (92,3%) con distribución bilateral (97,4%)	Incierto	SD 92% ED 23% VPP 45% VPN 81%

Artículo	País	Edad	Fecha	Prevalencia COVID-19	N	Estado sintomático	Prueba índice	Diseño del estudio	Nivel de formación de los lectores	Prueba/s de referencia	Hallazgos prueba índice	Definición de positivo en prueba índice	Valores
<b>Schmid 2020</b>	Alemania	Adultos	1 - 25 Abril 2020	0,38	135	Sintomáticos y asintomáticos	POCUS	Observacional retrospectivo	Incierto	Inciertas	Distribución bilateral (un criterio): irregularidad línea pleural, $\geq 3$ líneas B por espacio intercostal, pequeña consolidación subpleural ( $<1,5$ cm), derrame pleural pequeño o nulo Bilateral de $\geq$ criterios anteriores	Incierto	SD 76,9% ED 77,1% VPP 57,7% VPN 89,2%
<b>Teichgräber 2021</b>	Alemania	Adultos	18 Marzo 28 Abril 2020	0,11	165	Sintomáticos y asintomáticos	TC	Observacional prospectivo	Radiólogo	Si 2 PCR negativas: negativo	Patrones específicos de TC y distribuciones de hallazgos anormales confirmaron el poder de discriminación general de la TC de tórax para COVID-19	STR/ACR/SRNA	SD 100% ED 91,3% VPP 26% VPN 100%
<b>Wong 2020</b>	China	Adultos	1 Enero 5 Marzo 2020	0,68	64	Incierto	CXR	Observacional retrospectivo	Radiólogo	RT-PCR positiva: mediana 3 pruebas	Consolidación (47%), opacidades en vidrio deslustrado (33%), distribución periférica (41%) e inferior (50%), con compromiso bilateral (50%), derrame pleural (3%)	Consenso de la <i>Fleischner Society</i> y puntuación de gravedad	SD 69% ED 33% VPP 86% VPN 15%

N: tamaño muestral; SD: sensibilidad diagnóstica; ED: especificidad diagnóstica; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. Vol. 24, Trends in Microbiology. Elsevier Ltd; 2016. p. 490-502.
2. Eiros Bouza, J.M.; Ortiz de Lejarazu Leonardo R, editor. Sarampión, rubéola y otras viriasis exantemáticas. En: Farreras: Medicina Interna. 19.<sup>a</sup> ed. Elsevier Ltd; 2020. p. 2378-84.
3. de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. En: Current Topics in Microbiology and Immunology. Springer Verlag; 2018. p. 1-42.
4. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. JAMA - J Am Med Assoc. 25 de febrero de 2020;323(8):707-8.
5. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2016;14(8):523-34.
6. (OMS) WHO. Preparación y respuesta ante emergencias Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio ( MERS-CoV ) — Reino de Arabia Saudita. WHO. World Health Organization; 2020. p. 3-5.
7. (OMS) WHO. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020. Discursos del Director General de la OMS. 2020. p. 1.
8. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 20 de febrero de 2020;382(8):727-33.
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet (London, England). 15 de febrero de 2020;395(10223):497-506.
10. Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Xu W, et al. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases — Wuhan, China 2019–2020. China CDC Wkly. 1 de enero de 2020;2(4):61-2.
11. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. Vol. 41, Trends in Immunology. Elsevier Ltd; 2020. p. 1100-15.
12. Jutzeler CR, Bourguignon L, Weis C V., Tong B, Wong C, Rieck B, et al. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Vol. 37, Travel Medicine and Infectious Disease. Elsevier USA; 2020. p. 101825.
13. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. Vol. 39, Journal of Heart and Lung Transplantation. Elsevier USA; 2020. p. 405-7.
14. (OMS) WHO. OMS | Cepa variante del SARS-CoV-2 – Reino Unido [Internet]. WHO. World Health Organization; 2020 [citado 7 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://www.who.int/csr/don/21-december-2020-sars-cov2-variant-united-kingdom/es/>
15. Health England P. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant: Variant of Concern 202012/01.
16. Aznar Cano E, García San Miguel Rodríguez-Alarcón L, Pérez Olaso Ó, José Sierra Moros M, Simón Soria F, Suarez Rodríguez B, et al. EVALUACIÓN RAPIDA DE RIESGO VOC B.1.1.7 y otras variantes, enero 2021 Equipo CCAES y expertos

- consultados Equipo CCAES (orden alfabético).
17. Iscii. Situación de COVID-19 en España. Casos diagnosticados a partir 10 de mayo. *Red Nac Vigil Epidemiol.* 2020;42(Septiembre):1-13.
  18. Organisation WH. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. *Who.int.* 202d. C.
  19. Ministerio de Sanidad. ESTRATEGIA DE DETECCIÓN PRECOZ, VIGILANCIA Y CONTROL DE COVID-19 Actualizado a 18 de diciembre de 2020 Este documento ha sido aprobado por la Ponencia de Alertas y Planes de Preparación y Respuesta y por la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterri.
  20. Salameh JP, Bossuyt PM, McGrath TA, Thombs BD, Hyde CJ, MacAskill P, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies (PRISMA-DTA): Explanation, elaboration, and checklist. *Vol. 370, The BMJ.* 2020. p. 2632.
  21. Cabello JB. Plantilla para ayudarte a entender un Estudio de Diagnóstico. En: *Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica.* Alicante; 2005. p. 22-5.
  22. Whiting PF. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med.* 18 de octubre de 2011;155(8):529.
  23. Bar S, Lecourtois A, Diouf M, Goldberg E, Bourbon C, Arnaud E, et al. The association of lung ultrasound images with COVID-19 infection in an emergency room cohort. *Anaesthesia.* 1 de diciembre de 2020;75(12):1620-5.
  24. Bellini D, Panvini N, Rengo M, Vicini S, Lichtner M, Tieghi T, et al. Diagnostic accuracy and interobserver variability of CO-RADS in patients with suspected coronavirus disease-2019: a multireader validation study. *Eur Radiol.* 23 de abril de 2021;31(4):1932-40.
  25. Borakati A, Perera A, Johnson J, Sood T. Diagnostic accuracy of X-ray versus CT in COVID-19: a propensity-matched database study. *BMJ Open.* 6 de noviembre de 2020;10(11):e042946.
  26. Boussouar S, Wagner M, Donciu V, Pasi N, Salem JE, Renard-Penna R, et al. Diagnostic performance of chest computed tomography during the epidemic wave of COVID-19 varied as a function of time since the beginning of the confinement in France. Lee M-C, editor. *PLoS One.* 23 de noviembre de 2020;15(11):e0242840.
  27. Falaschi Z, Danna PSC, Arioli R, Pasché A, Zagaria D, Percivale I, et al. Chest CT accuracy in diagnosing COVID-19 during the peak of the Italian epidemic: A retrospective correlation with RT-PCR testing and analysis of discordant cases. *Eur J Radiol.* 1 de septiembre de 2020;130:109192.
  28. Gezer NS, Ergan B, Barış MM, Appak Ö, Sayiner AA, Balcı P, et al. COVID-19 S: A new proposal for diagnosis and structured reporting of COVID-19 on computed tomography imaging. *Diagn Interv Radiol.* 2 de julio de 2020;26(4):315-22.
  29. Haak SL, Renken IJ, Jager LC, Lameijer H, van der Kolk B (Britt) Y. Diagnostic accuracy of point-of-care lung ultrasound in COVID-19. *Emerg Med J.* febrero de 2021;38(2):94-9.
  30. Hanif N, Rubi G, Irshad N, Ameer S, Habib U, Zaidi SRH. Comparison of HRCT Chest and RT-PCR in Diagnosis of COVID-19. *J Coll Physicians Surg Pakistan.* 1 de enero de 2021;31(1):S1-6.
  31. Schmid B, Feuerstein D, Lang CN, Fink K, Steger R, Rieder M, et al. Lung ultrasound in the emergency department - a valuable tool in the management of patients presenting with respiratory symptoms during the SARS-CoV-2 pandemic. *BMC Emerg Med.* 7 de diciembre de 2020;20(1):96.

32. Teichgräber U, Malouhi A, Ingwersen M, Neumann R, Reljic M, Deinhardt-Emmer S, et al. Ruling out COVID-19 by chest CT at emergency admission when prevalence is low: the prospective, observational SCOUT study. *Respir Res.* 12 de diciembre de 2021;22(1):13.
33. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology.* 1 de agosto de 2020;296(2):E72-8.
34. Fernández-Pérez GC, Oñate Miranda M, Fernández-Rodríguez P, Velasco Casares M, Corral de la Calle M, Franco López, et al. SARS-CoV-2: what it is, how it acts, and how it manifests in imaging studies. *Radiologia.* 1 de marzo de 2020;63(2):115.
35. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MMG, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. Vol. 2021, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2021.
36. Islam N, Ebrahimzadeh S, Salameh J-P, Kazi S, Fabiano N, Treanor L, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 de marzo de 2021;2021(3).

## 12. AGRADECIMIENTOS

*Querría agradecer a mi tutor, el doctor Miguel Souto, por haberme dado la oportunidad de realizar este trabajo bajo su supervisión a pesar de mi total desconocimiento del tema y mis dudas iniciales. Le agradezco haberme dejado desarrollar el trabajo de forma autónoma y por ello, su paciencia y comprensión. Ha sido un gran aprendizaje.*

*También querría agradecerles a mis padres por estar siempre a mi lado y por todo el sacrificio que hacen y han hecho, para que pudiéramos estudiar una carrera. Sin ellos nada de esto sería posible y nunca podré agradecerles suficientemente todo lo que me han dado.*

*Por último, querría también agradecerle a mi prometido, Daniel, por ser un gran compañero de vida y haber seguido apoyándome a pesar de esta larga y a veces complicada, carrera de Medicina. Gracias por ser mi ancla.*