

Resultados de COVID-19 falsos positivos: problemas y costos ocultos

**Elena Surkova, Vladyslav Nikolayevskyy, Francis Drobniowski*

Royal Brompton Hospital, Royal Brompton and Harefield National Health Service Foundation Trust, London SW3 6NP, UK (ES); and Imperial College London, London, UK (VN, FD)

The Lancet, [doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30453-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30453-7), 29 de septiembre, 2020.



La prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 es el estándar de oro operacional para detectar la enfermedad del COVID-19 en la práctica clínica. Los ensayos de RT-PCR en el Reino Unido tienen una sensibilidad y especificidad analítica de más del 95%, pero no existe un único ensayo estándar de oro.^{1,2} Nuevos ensayos están siendo verificados en paneles de material, confirmando el COVID-19 mediante múltiples pruebas con otros métodos, junto con un cuadro clínico y radiológico

compatible. Estos nuevos ensayos a menudo se prueban en condiciones ideales, con muestras hospitalarias, que contienen cargas virales superiores a las de las personas asintomáticas que viven en la comunidad. Como tal, el rendimiento diagnóstico u operativo de las pruebas de los hisopados en el mundo real, puede diferir sustancialmente en la sensibilidad y en la especificidad analíticas.²

Aunque la capacidad de testeos, y por lo tanto la tasa de pruebas en el Reino Unido y en todo el mundo ha continuado aumentando, cada vez más individuos asintomáticos han sido sometidos a testeos. Esta creciente inclusión de las personas asintomáticas afecta el otro parámetro clave de la prueba, la probabilidad previa a la prueba (probabilidad pre-test), que apuntala la veracidad de la estrategia de testeo. En marzo y principios de abril del 2020, la mayoría de las personas examinadas en el Reino Unido estaban gravemente enfermas, y eran pacientes ingresados en hospitales con alta probabilidad de infección. Desde entonces, el número de casos relacionados con admisiones hospitalarias por COVID-19 ha disminuido notablemente, de 3000 por día en el pico de la primera ola, a solo más de 100 en agosto, mientras que el número de testeos saltó de 11.896 el 1 de abril de 2020 a 190.220 el 1 de agosto de 2020. En otras palabras, la probabilidad previa a la prueba (probabilidad pre-test) ha disminuido constantemente a medida que la proporción de los casos asintomáticos examinados aumentó, en un entorno de distanciamiento físico, bloqueo, limpieza, y máscaras, que ha reducido la transmisión viral en la población en general. En la actualidad, solo alrededor de un tercio de las pruebas con hisopados se realizan en personas con necesidades clínicas o en trabajadores de la salud (definida como la comunidad del pilar 1 en el Reino Unido), mientras que la mayoría se realiza en entornos comunitarios (pilar 2). A finales de julio de 2020, las tasas de positividad de las pruebas con hisopados en ambos pilares, 1 (1,7%) y el 2 (0,5%) se mantuvieron significativamente más bajas que las de principios de abril, cuando las tasas de positividad alcanzaron el 50%.³

A nivel mundial, la mayor parte del esfuerzo hasta ahora se ha invertido en los tiempos de respuesta y en la sensibilidad baja de las pruebas (es decir, los falsos negativos); una revisión sistemática informó que la tasa de falsos negativos es de entre 2% y 33% en los testeos repetidos.⁴ Aunque las pruebas falsas negativas han tenido prioridad debido a las devastadoras consecuencias de los casos no detectados en los entornos de asistencia sanitaria y sociales, y la propagación de la epidemia especialmente por pacientes los asintomáticos o levemente sintomáticos,¹ las consecuencias de un resultado falso positivo no son benignas desde varias perspectivas (**panel**), en particular entre los trabajadores de la salud.

Los problemas técnicos, que incluyen la contaminación durante el muestreo (por ejemplo, un hisopo toca accidentalmente un guante o una superficie), la contaminación por amplicones de la PCR, la contaminación de los reactivos, la contaminación cruzada de las muestras, y las reacciones cruzadas con otros virus o con material genético, también podrían ser responsables de resultados falsos positivos². Los problemas no son solo teóricos; el CDC de los Estados Unidos tuvo que retirar kits las pruebas en marzo del 2020, cuando se demostró que tenían una alta tasa de falsos positivos debido a la contaminación de los reactivos.⁵

La tasa actual de hisopados falsos positivos en el Reino Unido se desconoce; las estimaciones preliminares muestran que podría estar entre 0,8% y 4,0%.^{2,6} Esta tasa podría traducirse en una proporción significativa de resultados falsos positivos a diario debido al bajo nivel actual

prevalencia del virus en la población del Reino Unido, afectando adversamente el valor predictivo positivo de la prueba.² Considerando que el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido emplea a 1.1 millones de los trabajadores sanitarios, muchos de los cuales han estado expuesto al COVID-19 en el pico de la primera ola, la posible interrupción de los servicios sociales y de salud debido a los falsos positivos podría ser considerable.

Cualquier resultado de una prueba de diagnóstico, debe interpretarse en el contexto de la probabilidad de enfermedad. Para el COVID-19 la estimación de la probabilidad pre-test incluye los síntomas, el historial médico previo de COVID-19 o la presencia de anticuerpos, cualquier exposición potencial al COVID-19 y la probabilidad de un diagnóstico alternativo.

Cuando existe una baja probabilidad pre-test, los resultados positivos debe interpretarse con precaución y debe tomarse una nueva muestra hacer la para confirmación. En forma notable, las actuales políticas en el Reino Unido y en todo el mundo no incluyen recomendaciones para aquellos que dan positivo a pesar de ser asintomáticos, y de tener en el pasado confirmación por laboratorio de COVID-19 (por RT-PCR en un hisopado, o por anticuerpos).

La eliminación prolongada de ARN viral, que es conocida por durar semanas después de la recuperación del paciente, puede ser un potencial motivo de las pruebas de hisopados positivas en aquellos previamente expuestos al SARS-CoV-2. Sin embargo, lo que es más importante, no hay datos que sugieran que la detección de niveles bajos de ARN viral por RT-PCR equivalgan a infectividad, a menos que las partículas del virus hayan sido confirmadas como infectivas con métodos de cultivos de laboratorio.⁷ Si la carga viral es baja, debería ser tenido en cuenta al evaluar la validez de los resultados.⁸

En resumen, los resultados falsos positivos de los hisopados de COVID-19 pueden ser cada vez más probables en el actual clima epidemiológico en el Reino Unido, con importantes consecuencias a nivel personal, sanitario y social (**panel**). Varias medidas pueden ayudar a minimizar los resultados falsos positivos y mitigar las posibles consecuencias. En primer lugar, deberían establecerse normas más estrictas para las pruebas de laboratorio. Esto incluye el desarrollo e implementación de esquemas de evaluación calidad externa y sistemas de calidad interna, tales como una replicación automática ciega de un pequeño número de pruebas para el seguimiento del rendimiento, para garantizar que las tasas de falsos positivos y de falsos negativos sigan siendo bajas, y para permitir el retiro de las pruebas que funcionen mal ni bien se pueda.

En segundo lugar, la probabilidad pre-test de las pruebas debe ser consideradas, y basarse en evidencias claras a partir del desarrollo de guías sobre la interpretación de los resultados de estas.

En tercer lugar, las políticas relativas a los testeos y a la prevención de la transmisión del virus en el personal sanitario podrían necesitar ajustes, con la implementación de una segunda prueba para cualquier prueba positiva en un trabajador de la salud. Finalmente, se requiere urgentemente una investigación sobre la importancia clínica y epidemiológica de la eliminación viral y el papel de las personas que se recuperan del COVID-19 en la transmisión de enfermedades.

Panel: Consecuencias potenciales de los resultados falsos positivos de los hisopados de COVID-19

Perspectiva individual

Relacionados con la salud

- Para pruebas de hisopado tomadas con fines de detección antes de procedimientos o cirugías electivos: cancelación o aplazamiento innecesario del tratamiento.
- Para pruebas de hisopado tomadas con fines de detección durante ingresos hospitalarios urgentes: exposición potencial a la infección siguiendo una vía incorrecta en el ámbito hospitalario como un paciente internado.

Financiero

- Pérdidas financieras relacionadas con el autoaislamiento, pérdidas de ingresos y viajes cancelados, entre otros factores.

Psicológico

- Daño psicológico debido a un diagnóstico erróneo o miedo a infectar a otros, aislamiento o estigmatización.

Perspectiva global

Financiero

- Financiamiento malgastado (a menudo proveniente de los contribuyentes) y recursos humanos para pruebas y rastreo.
- Pruebas innecesarias.
- Financiamiento de reemplazos en el lugar de trabajo.
- Varias pérdidas comerciales.

Desempeño epidemiológico y diagnóstico

- Sobreestimar la incidencia del COVID-19 y la extensión de la infección asintomática.
- Rendimiento del diagnóstico engañoso, que puede llevar a compras o a decisiones de inversión si una nueva prueba muestra un alto rendimiento, mediante la identificación de las muestras de referencia negativas como positivas (es decir, ¿es un falso positivo o la prueba muestra una mayor sensibilidad que las otras pruebas comparativas utilizadas, para establecer la negatividad de la muestra de prueba?).

Sociedad

- Mala dirección de las políticas con respecto a los cierres de escuelas y encierros.

- Aumento de la depresión y la violencia doméstica (por ejemplo, debido al encierro, aislamiento y pérdida de ganancias después de una prueba positiva).

REFERENCIAS

- 1 Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a covid-19 test result. *BMJ* 2020; **369**: m1808.
- 2 Mayers C, Baker K. Impact of false-positives and false-negatives in the UK's COVID-19 RT-PCR testing programme. June 3, 2020. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/895843/SO519_Impact_of_false_positives_and_negatives.pdf (accessed Aug 8, 2020).
- 3 Public Health England. Weekly coronavirus disease 2019 (COVID-19) surveillance report. Summary of COVID-19 surveillance systems. August, 2020. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/907954/Weekly_COVID19_Surveillance_Report_week_32_2.pdf (accessed Aug 16, 2020).
- 4 Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D, Simancas-Racines D, et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: a systematic review. *medRxiv* 2020; published online Aug 13, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20066787> (preprint).
- 5 Willman D. Contamination at CDC lab delayed rollout of coronavirus tests. April 18, 2020. https://www.washingtonpost.com/investigations/contamination-at-cdc-lab-delayed-rollout-of-coronavirus-tests/2020/04/18/fd7d3824-7139-11ea-aa80-c2470c6b2034_story.html. (accessed Aug 16, 2020).
- 6 Cohen AN, Kessel B. False positives in reverse transcription PCR testing for SARS-CoV-2. May 1, 2020 (preprint). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.26.20080911v1.full.pdf> (accessed Sept 24, 2020).
- 7 European Centre for Disease Prevention and Control. Transmission of COVID-19. June 30, 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/transmission> (accessed Aug 8, 2020).
- 8 La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; **39**: 1059–61.

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)