

Sobre diagnóstico, testeos y prevalencia de COVID-19

El método diagnóstico de certeza para COVID-19 es la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR). La disponibilidad del genoma completo de SARS-CoV-2 al inicio de la epidemia facilitó el desarrollo de pruebas para detectar ARN viral. El empleo de RT-PCR permite un diagnóstico de alta eficiencia. El concepto de eficiencia incluye sensibilidad (Se) y especificidad (Sp), que son valores absolutos de cada *test* (eficiencia analítica), y los valores predictivos, que varían con las situaciones en las que ese *test* se use (eficiencia diagnóstica).

La eficiencia analítica de la RT-PCR para el diagnóstico de COVID-19 es $\geq 96\%$ ^{1,2}. No se ha detectado reactividad cruzada con otros coronavirus respiratorios en las pruebas *in vitro*, salvo con el gen-E de SARS-CoV-1, que es un virus nunca aislado de muestras humanas, por lo que la Sp es, al menos, igual o mayor que 99%. La Se – proporción de resultados positivos del RT-PCR en sujetos infectados con SARS-CoV-2 – puede variar con las condiciones de uso, pero se la considera igual o mayor a 90%³⁻⁵.

Con este elemento diagnóstico disponible, sería esperable que los testeos poblacionales (masivos) permitieran la detección de los infectados para la toma de medidas correspondientes (aislamiento, tratamiento, internación) según síntomas y gravedad. Pero esto no es así, como muestran Oran y col⁶, basados en 16 testeos publicados en diferentes países, en los que el porcentaje de positivos asintomáticos fue mayor de 30%, y en algunos casos superó el 80%. ¿Serían estos positivos asintomáticos o simplemente falsos positivos (FP) al *test*?

El problema de los testeos masivos es doble, por un lado, aun teniendo un *test* de alta Se (90%), un 10% de los infectados reales darán resultado negativo (falsos negativos), y si se trata de poblaciones grandes, eso puede ser importante. Por otro lado, con alta Sp (99% por ejemplo), el peso de los FP también dependerá del tamaño de la población y de la prevalencia real. Con bajas prevalencias, ese peso puede llegar a ser significativo, y por lo tanto se tendrá una cantidad adicional de “positivos”, que pueden resultar positivos asintomáticos, o bien directamente FP.

Se deben tener en cuenta los valores predictivos (positivo, VPP, y negativo, VPN) que informan sobre la eficacia real de una prueba diagnóstica y sobre las probabilidades de *ser o no ser* casos reales de COVID-19. Se trata de valores *post-test* y dependen de la prevalencia de COVID-19 en la población en que se usa la prueba diagnóstica. Se debe aclarar que nunca conocemos la prevalencia real de la población en la que usamos el *test*, solo la estimamos a partir de la positividad a una o más pruebas diagnósticas.

Por ejemplo, para 100 000 testeados por RT-PCR, si el 2% de ellos son positivos (baja prevalencia), y el *test* tiene 90% de Se y 99% de Sp (Tabla 1), el VPP es casi 65%, o sea que un 35% serían FP.

Y esa podría ser la situación del ejemplo⁶ de Vo', Italia, en que la prueba diagnóstica se aplicó a 5155 residentes, de los que 2% resultó positivo: 102 personas. De ellas 43 (42.2%) eran “asintomáticas”. En Islandia se aplicó el mismo *test* diagnóstico a 13 080 residentes de Reykjavik, de los que 100 (0.8%) resultaron positivos, y 43 de ellos eran totalmente asintomáticos.

¿Cómo saber si los “asintomáticos” son realmente infectados o no? Para ello sería necesario hacer un seguimiento, con pruebas longitudinales (repetidas) y con control de síntomas, lo que no es de realización sencilla.

Si la prevalencia real ronda el 20%, con la misma prueba diagnóstica, el VPP es casi 96%. (Tabla 2). Aquí, con alta prevalencia, se obtienen resultados de mayor confiabilidad. El operativo *Detectar* es un plan de detección de casos aplicado en ciertos barrios porteños⁷. En el barrio Padre Mugica de Retiro,

TABLA 1.— *Uso de un test diagnóstico con 90% sensibilidad y 99% especificidad, en una población de 100 000 habitantes, cuya prevalencia es de 2%*

| | Infectados reales | No infectados | Total |
|-------------------|-------------------|---------------|---------|
| Positivos al test | 1800 | 980 | 2780 |
| Negativos al test | 200 | 97 020 | 97 220 |
| Total | 2000 | 98 000 | 100 000 |

Prevalencia real: 1.8%. Valor predictivo positivo (VPP): $(1800/2780) \% = 64.7\%$
 Más de 35% de los "positivos" son falsos positivos (FP)

TABLA 2.— *Uso de un test diagnóstico con 90% sensibilidad y 99% especificidad, en una población de 100 000 habitantes, cuya prevalencia es de 20%*

| | Infectados reales | No infectados | Total |
|-------------------|-------------------|---------------|---------|
| Positivos al test | 18 000 | 800 | 18 800 |
| Negativos al test | 2000 | 79 200 | 81 200 |
| Total | 20 000 | 80 000 | 100 000 |

Prevalencia real: 18%. VPP: 95.7%; VPN: 97.5%
 Solo 4.3% de los positivos son falsos positivos (FP)

se detectaron 1498 infectados sobre 2434 testeados (positividad: 61.5%)⁸. A partir de allí se toman medidas de asistencia y control.

De acuerdo con todo esto, el testeo general con una prueba diagnóstica de alta eficiencia es útil dependiendo de la prevalencia real de la enfermedad en lugar donde se lo aplica. Y esto es tan válido para el control del COVID-19 como para otras enfermedades prevalentes. Los testeos masivos de la población resultan poco eficaces, aun con pruebas diagnósticas de alta Se y Sp. En cambio, en áreas donde se ha comprobado mayor prevalencia, los testeos con las mismas pruebas diagnósticas facilitan una efectiva detección de casos en la población, para aplicar las medidas de control necesarias.

Pero la realidad es siempre más complicada. Todos sabemos que las medidas sanitarias se toman en un escenario de grandes dificultades económicas, habitacionales y sociales.

En medio de todo esto, una parte no menor de los programas de control de la enfermedad es usar los métodos apropiados para el diagnóstico y extraer conclusiones válidas de los resultados.

Isabel N. Kantor

e-mail: isabel.kantor1@gmail.com

- van Kasteren PB, van der Veera B, van den Brink S, et al. Comparison of commercial RT-PCR diagnostic kits for COVID-19. *J Clin Virol* 2020; 128:104412. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104412. Online ahead of print.
- Park G-S, Ku K, Baek S-H, et al. Development of reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assays targeting severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *J Mol Diagn* 2020, 22: 729-735.
- Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a covid-19 test result. *BMJ* 2020; 369:m1808. doi: 10.1136/bmj.m1808,
- Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False negative tests for SARS-CoV-2 infection- Challenges and implications. En: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp2015897?articleTools=true>; consultado junio 2020.
- Novedades. Nuevo test diagnóstico de COVID-19 realizado en la Argentina. *Medicina (B Aires)*. En: <https://www.medicinabuenaosaires.com/nuevo-test-diagnostico-de-covid-19-realizado-en-la-argentina/>; consultado junio 2020.
- Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A narrative review. *Ann Int Med* 2020. doi: 10.7326/M20-3012. Online ahead of print.
- Beltrán M. ¿Sobre testeos y cuarentena de contactos, estamos haciendo lo suficiente? En: <https://www.medicinabuenaosaires.com/6-6-sobre-testeos-y-cuarentena-de-contactos-estamos-haciendo-lo-suficiente/>; consultado junio 2020.
- Casa por casa: amplían el plan de detección de casos a todos los barrios porteños. *La Nación*, jueves 4/6/2020, p 8. En: <https://www.lanacion.com.ar/edicion-impresa>; consultado junio 2020.