

POR QUÉ NO SE DEBE USAR LA PRUEBA DE PCR (O NINGUNA PRUEBA DIAGNÓSTICA) COMO CRITERIO ÚNICO PARA DIAGNOSTICAR COVID-19 (O NINGUNA ENFERMEDAD)

Toda la vida, desde que recordamos practicar medicina, las pruebas diagnósticas se usan para complementar la información obtenida de un paciente por medio de la historia clínica (o historial) y hallazgos de examen físico. Una prueba diagnóstica no se usa nunca de manera exclusiva para diagnosticar ninguna enfermedad. Medimos la precisión de una prueba diagnóstica usando los conceptos de la sensibilidad y especificidad (o selectividad) de la prueba. Estos dos indicadores se miden en términos de porcentajes. Definimos la sensibilidad de una prueba diagnóstica como la capacidad de la prueba de detectar a los sujetos que tienen la enfermedad que estamos buscando. Se expresa como el porcentaje de los sujetos enfermos que resultan en una prueba positiva. Si de 100 sujetos enfermos, 99 tienen la prueba positiva, decimos que la prueba es 99% sensible. Definimos la especificidad de una prueba diagnóstica como la capacidad de la prueba de clasificar correctamente a los sujetos que no tienen la enfermedad que estamos buscando. Se expresa como el porcentaje de sujetos no enfermos que resultan en una prueba negativa. Si de 100 sujetos no enfermos, 99 tienen la prueba negativa, decimos que la prueba es 99% específica. En teoría, una prueba diagnóstica perfecta tendría 100% de sensibilidad y 100% de especificidad. Sabemos que ninguna prueba diagnóstica tiene ese grado de sensibilidad y especificidad, aunque a veces presumimos que una prueba lo tiene, cuando queremos usarla como “estándar dorado” para comparar con los resultados de otra prueba la cual queremos evaluar. Esto ocurre, por ejemplo, con los resultados de una biopsia en el caso de sujetos a quienes evaluamos para detectar algún tipo de cáncer. Presumimos que el resultado de la biopsia es el “estándar dorado” y lo usamos de referencia para evaluar la precisión de otras pruebas diagnósticas.

Un problema que tenemos con las pruebas de PCR y otras pruebas para tratar de detectar infección con el virus SARS-CoV-2 es que no tenemos usualmente un “estándar dorado” para comparar con el resultado de la prueba (1). El estándar dorado ideal sería un cultivo del virus, pero esta prueba es usualmente muy impráctica para hacer. Se han estimado la sensibilidad y especificidad del PCR para SARS-CoV-2 de aproximadamente 70% y 95% respectivamente (1). Sabemos, sin embargo que estos valores serán diferentes de acuerdo al número de ciclos de amplificación a los cuales se conduce la prueba (2-3). A altos ciclos de amplificación se aumenta la sensibilidad, pero disminuye la especificidad de la prueba. Pero no trataremos en detalle este asunto en este ensayo.

Para ilustrar por qué no se deben usar los resultados de esta prueba diagnóstica (o ninguna prueba diagnóstica) como criterio único de diagnóstico de COVID-19, haremos un ejercicio presumiendo que tanto la sensibilidad y la especificidad de la prueba son = 95%. Recordemos que lo que queremos detectar con la prueba es a alguien que esté infectado con el virus SARS-CoV-2 y sea capaz de infectar a otros. Para efectos de los ejemplos usados en este ensayo, estaremos hablando de personas infectadas, que sabemos que no necesariamente serán capaces de infectar a otros.

Comenzaremos suponiendo que tenemos un sujeto enfermo con síntomas sugestivos de COVID-19. Digamos que tiene fiebre, tos, malestar y pérdida de olfato. Estos síntomas son ciertamente sugestivos de que el sujeto puede tener COVID-19, pero el médico o médica que está atendiendo al paciente sabe que los síntomas pudieran ser causados por otros agentes causales. Él o ella piensa que hacer una prueba para SARS-CoV-2 puede ayudarle a tener mayor certeza de si el paciente tiene o no COVID-19.

Digamos que un paciente con estos síntomas tiene un 50% de probabilidad de tener COVID-19 (esto es un estimado). Eso es lo mismo que decir que la mitad de pacientes como este tienen COVID-19 y la mitad no. Entonces, si hiciéramos la prueba para SARS-CoV-2 a 10,000 pacientes como este, los resultados de la prueba serían como lo indica la tabla inferior

	Infectados (+)	Infectados (-)	
Prueba (+)	4,750	250	5,000
Prueba (-)	250	4,750	5,000
	5,000	5,000	10,000

La tabla lo que presenta es que de 10,000 pacientes como este, 5,000 tendrían COVID-19 y 5,000 no. Como la sensibilidad de la prueba es 95%, de los 5,000 sujetos con COVID-19, 4,750 tienen la prueba positiva. Como la especificidad de la prueba también es 95%, de los 5,000 sujetos sin COVID-19, 4,750 tienen la prueba negativa. En este ejemplo, también hay 5,000 sujetos con la prueba positiva, de los cuales 4,750 (95%) en realidad tienen COVID-19. Por ende, si el médico o médica recibe un resultado positivo de la prueba, podrá tener un 95% de confianza (4,750/5,000) que el paciente en realidad tiene COVID-19. Observen que todavía hay un 5% de probabilidad de que el paciente no tenga COVID-19; nunca se puede estar 100% seguro del diagnóstico. Pero el nivel de confianza de que este es el diagnóstico correcto es muy alto, y cualquier médico llegaría sin mucha duda al diagnóstico y tomaría las decisiones apropiadas para tratar el caso.

Pero consideremos ahora otro ejemplo. Digamos que le aplicamos la prueba diagnóstica a un sujeto que no tiene ningún síntoma de COVID-19, y le hacemos la prueba solo porque se lo requieren en el trabajo, o para entrar a un avión, o para complacer un mandato del gobierno. Digamos que 2% de las personas en la comunidad pudieran estar infectadas con SARS-CoV-2. Este número es probablemente un estimado alto. El porcentaje real de personas infectadas (sin estar enfermos) en la comunidad, y que sean capaces de infectar a otros, es probablemente *mucho* más bajo. Pero usaremos ese número para ilustrar la idea fundamental de este ensayo. Si hiciéramos a prueba diagnóstica a 10,000 personas en una población donde 2% de las personas están infectadas con COVID-19, los resultados de la prueba serían como ilustra la siguiente tabla.

	Infectados (+)	Infectados (-)	
Prueba (+)	190	490	680
Prueba (-)	10	9,310	9,320
	200	9,800	10,000

La tabla lo que presenta es que de 10,000 individuos, 200 (2%) estarán infectados con SARS-CoV-2 y 9,800 no. Ninguno de ellos tiene COVID-19 porque no están enfermos. Como la sensibilidad de la prueba es 95%, de los 200 sujetos infectados con SARS-CoV-2, 190 (200 x 0.95) tienen la prueba positiva. Como la especificidad de la prueba también es 95%, de los 9,800 sujetos no infectados con SARS-CoV-2, 9,310 (9,800 x 0.95) tienen la prueba negativa. En este ejemplo, hay 680 sujetos con la prueba positiva, de los cuales 190 en realidad están infectados con SARS-CoV-2. Por ende, si uno recibe un resultado positivo de la prueba, tendrá solo 28% (190/680 = 0.28 = 28%) de confianza de que el sujeto en realidad esté infectado con SARS-CoV-2. Observen que también hay un 72% de probabilidad de que el sujeto no esté

infectado con SARS-CoV-2; 72% de los resultados serán *falsos positivos*. Si la prevalencia de la infección en la comunidad, o capacidad de infectar a otros, como establecimos antes, fuera menos de 2%, el porcentaje de falsos positivos *sería todavía mayor*, como lo demuestran estudios (3). No se puede establecer un diagnóstico de infección con SARS-CoV-2 solo por un resultado positivo de una prueba diagnóstica.

Los números exactos en la vida real pueden ser diferentes, pero el principio siempre aplica: ***Si un porcentaje bajo de la población tiene la enfermedad o infección que buscamos, un porcentaje alto de las pruebas positivas serán falsas.*** Por eso toda la vida, la práctica de la medicina establece que para enfermedades agudas infecciosas *no se hacen pruebas diagnósticas a personas que no están enfermas* (no tienen síntomas) porque la prevalencia de enfermedad o infección en esas personas es muy baja, y terminaremos con muchas pruebas falsamente positivas, clasificando como “infectados” a muchas personas que no lo están. Las implicaciones de clasificar a alguien como enfermo, cuando no lo está, son muy serias.

Está indicado administrar pruebas diagnósticas de SARS-CoV-2 *solamente* a pacientes con síntomas sugestivos de COVID-19 (4, 5). En esa situación, la prueba de laboratorio se usará para complementar los hallazgos obtenidos de los síntomas y signos del paciente, para llegar a un diagnóstico con razonable certeza, la cual nunca es 100%.

R. Iván Iriarte, MD, MS

Revisado – 11 de septiembre de 2022

Referencias:

1. Walton, J. *Interpreting a covid-19 test result*. May 12, 2020. <https://www.bmj.com/content/bmj/369/bmj.m1808.full.pdf>
2. WHO. *Information notice for IVD Users 2020/05 (2021)*. <https://www.who.int/news/item/20-01-2021-who-information-notice-for-ivd-users-2020-05>
3. Jaafar, R. Aherfi, S. Wurtz, N. Grimaldier, C Hoang, VT. Colson, P. Raoult, D. La Scola, B. *Correlation Between 3790 Quantitative Polymerase Chain Reaction–Positives Samples and Positive Cell Cultures, Including 1941 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Isolates*. *Clinical Infectious Diseases*. 29 September, 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1491>
4. Gnomegen COVID-19 Digital PCR Detection Kit. Instructions for Use. P. 15. <https://www.fda.gov/media/137895/download>
5. LBL-0109-04-900251-EUA-CE-Smart-Detect (P. 26). <http://i8sit3w4v3z1h99oi1gmr61-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2020/10/LBL-0109-05-900251-EUA-CE-Smart-Detect-SARS-CoV-2-rRT-PCR-Kit-Package-Insert.pdf>