

CARTA AL EDITOR

LAS PRUEBAS DE LABORATORIO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE SARS-CoV-2 EN TIEMPOS DE PANDEMIA EN EL PERÚ: ALGUNAS PRECISIONES ACERCA DEL «RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO»

LABORATORY TESTS FOR IDENTIFICATION OF SARS-CoV-2 DURING PANDEMIC TIMES IN PERU: SOME CLARIFICATION REGARDING «DIAGNOSTIC PERFORMANCE»

Jorge L. Maguiña ^{1,2,a}, Percy Soto-Becerra ^{1,3,b}, Yamilee Hurtado-Roca ^{1,2,b,c}, Roger V. Araujo-Castillo ^{1,4,b}

¹ Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, EsSalud, Lima, Perú.

² Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

³ Facultad de Salud Pública y Administración, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

⁴ Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú.

^a Tecnólogo Médico, magister en Epidemiología Clínica; ^b médico cirujano; ^c doctor en Medicina Preventiva y Salud Pública.

Sr. Editor: Hemos leído el artículo «Evaluación en condiciones de campo de una prueba serológica rápida para detección de anticuerpos IgM e IgG contra SARS-CoV-2» de Vidal-Anzardo *et al.* ⁽¹⁾, el cual consideramos un valioso aporte a la evaluación de pruebas diagnósticas en circunstancias difíciles para el Perú. Sin embargo, luego de una minuciosa lectura crítica consideramos que el reporte de los resultados y la discusión de sus posibles sesgos pueden inducir a algunos errores de interpretación si no se realizan las precisiones del caso.

El primer problema radica en el término ambiguo «rendimiento diagnóstico», ya que éste –según la guía EP24-A2 del CLSI (Clinical-and-Laboratory-Standards-Institute)– agrupa un conjunto de indicadores: sensibilidad (SenDx) y especificidad (EspecDx) diagnósticas, valores predictivos (+/), *likelihood ratios* (+/-), *odds ratio* diagnóstico y curva ROC ⁽²⁾. En cambio el indicador «rendimiento diagnóstico adicional» que el estudio ⁽¹⁾ reporta para las pruebas serológicas (PS) es el número de positivos adicionales que se detectarían si se usaran ambas pruebas (PS + RT-PCR [reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa, por sus siglas en inglés]), en lugar de solo RT-PCR dividido entre los positivos para PS+RT-PCR. Consideramos que, este indicador es poco útil

porque se obtiene respecto al uso de ambas pruebas (situación que no ocurre en la práctica habitual), cuando la comparación debería darse contra un escenario donde solamente se pueda usar RT-PCR (situación realista). Por tal motivo, calculamos un indicador de positivos adicionales (Tabla 1) donde el uso de PS solas no aumentaría el número de positivos durante la primera semana en 50% como el estudio de Vidal-Anzardo *et al.* y recién a partir de la segunda semana se produciría este rendimiento adicional.

Un segundo aspecto problemático es la SenDx de las PS calculada usando el RT-PCR como estándar de oro, cuando este realmente es un estándar imperfecto en condiciones de campo; por lo que solo es posible calcular la sensibilidad relativa (porcentaje de acuerdo positivo entre la prueba índice y el estándar de referencia imperfecto), la especificidad relativa (porcentaje de acuerdo negativo entre las pruebas mencionadas) y el porcentaje de acuerdo total (PAT). Así, la SenDx de la PS que el artículo reporta es, en realidad, una sensibilidad relativa, y no absoluta, como podría interpretarse erróneamente. Una evaluación óptima hubiera requerido un estándar de oro más adecuado como cultivo celular bajo condiciones ideales de recolección y transporte; pero entendemos las limitaciones actuales para realizar dicha comparación.

Asimismo, los autores calculan la EspecDx usando un estándar diferente que no proviene de condiciones de campo, sino de una seroteca. Esta es pues una especificidad analítica (EspecAn) o evaluación de reacción cruzada; y en cambio los autores no reportan la especificidad relativa, que puede desprenderse de la Tabla 5 del estudio ⁽³⁾. Reportar selectivamente solo la EspecAn podría inducir al lector a pensar erróneamente que la proporción de falsos positivos de la PS es bajísima (1,1%), cuando realmente es mucho mayor si hubieran reportado al menos la especificidad relativa tal y como lo presentamos en la Tabla S1 del material suplementario. Asimismo, para toda la muestra, el PAT (79,2%) y el kappa ($k = 0,21$) fueron bajos, lo cual sugiere que, ambas pruebas miden aspectos distintos de la enfermedad (partícula viral y anticuerpo), por lo que una no debería reemplazar a la otra, sino complementarse. Esta complementariedad vendría de un algoritmo secuencial y no de uno simultáneo.

Finalmente, debemos resaltar la necesidad de contar con un tamaño de muestra suficiente (justificado por un cálculo apropiado) para estimar cualquier indicador de desempeño diagnóstico. Un inadecuado tamaño de muestra produce estimaciones imprecisas que resultan poco útiles ⁽⁴⁾. Asimismo, es importante discutir apropiadamente los sesgos y problemas de aplicabilidad de este estudio. Dos revisores (PSB, JM) y un dirimente (RAC) aplicaron la herramienta QUADAS-2 Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 al estudio original para valorar el riesgo de sesgo en estudios de pruebas diagnósticas ⁽⁵⁾ y encontraron riesgos de sesgo altos o inciertos, así como problemas de aplicabilidad que debieron advertirse a los lectores en la discusión de resultados. La

Citar como: Maguiña JL, Soto-Becerra P, Hurtado-Roca Y, Araujo-Castillo RV. Las pruebas de laboratorio para la identificación de SARS-CoV-2 en tiempos de pandemia en el Perú: algunas precisiones acerca del «rendimiento diagnóstico». Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2020;37(3):575-6. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.373.5802>

Correspondencia: Roger V. Araujo-Castillo; Jirón Domingo Cueto 109, Jesús María 15072; araujoroger1@hotmail.com

Recibido: 15/05/2020 Aprobado: 27/05/2020 En línea: 18/08/2020

Tabla 1. «Rendimiento diagnóstico adicional» según artículo original y modificaciones sugeridas para una apropiada evaluación del valor diagnóstica de la prueba serológica

Población de estudio	Positivos según RT-PCR I	Positivos según PS II	Positivos según RT-PCR+PS III	Positivos según PS, pero negativos a RT-PCR III-I	Reportado en artículo original	Propuesta de carta al editor†
					«Rendimiento diagnóstico adicional» (Porcentaje de aumento de positivos si solo se usa PS en referencia al total de positivos detectado por PS + RT-PCR)* (III-I)/III	Porcentaje de aumento de positivos si solo se usa PS en referencia a positivos captados si solo se usara RT-PCR (II-I)/I
Toda la muestra	16	28	37	21	21/37 (56,8)	12/16 (75,0)
Según semana de síntomas						
Primera semana	2	2	4	2	2/4 (50,0)	0/2 (0,0)
Segunda semana	6	16	20	14	14/20 (70,0)	10/6 (166,0)
Después de segunda semana	4	6	8	4	4/8 (50,0)	2/4 (50,0)
Según población de estudio						
Pacientes hospitalizados	7	18	20	13	13/20 (65,0)	11/7 (157,0)
Trabajadores de salud	1	0	1	0	0/1 (0,0)**	-1/1 (-100,0)
Casos sospechosos domiciliarios	8	10	16	8	8/16 (50,0)	2/8 (25,0)

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa; PS: prueba serológica.

* Indicador reportado en el artículo original que ha sido replicado para propósitos de esta tabla.

** Este es el único resultado de «rendimiento diagnóstico adicional» que los autores no reportan ni discuten.

† Indicadores propuestos por autores de carta al editor, considerados más apropiados para valorar el «rendimiento diagnóstico adicional» (basado en detección de positivos) de la PS

evaluación se muestra en detalle en la Tabla S2 del material suplementario.

En conclusión, nuestro análisis evidencia que el desempeño diagnóstico de la PS en condiciones de campo es menor a lo reportado; que ambas pruebas estarían midiendo aspectos diferentes, siendo inadecuada su comparación; y que hubo niveles preocupantes de riesgo de sesgo y problemas de aplicabilidad de los resultados como para recomendar su uso en lugar de las pruebas moleculares, incluso en un contexto de emergencia. Por lo expuesto, consideramos importante realizar estas precisiones para que los lectores tengan una idea clara del valor de las PS en el contexto de la lucha contra la COVID-19, siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud⁽⁶⁾.

Contribuciones de autoría: JLM, PSB, YHR y RAC participaron en la concepción del manuscrito, su redacción y aprobación de la versión final; y asumen responsabilidad de su contenido. Además JLM, PSB y RAC realizaron la valoración del estudio mediante la herramienta QUADAS-2.

Fuentes de financiamiento: Autofinanciado.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno.

Material suplementario: Disponible en la versión electrónica de la RMPESP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Vidal-Anzardo M, Solis G, Solari L, Minaya G, Ayala-Quintanilla B, As-tete-cornejo J, *et al.* Evaluación en condiciones de campo de una prueba serológica rápida para detección de anticuerpos IgM e IgG contra SARS-CoV-2. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2020;37(2). doi: 10.17843/rpmesp.2020.372.5534.
- Kroll MH. EP24-A2. Assessment of the Diagnostic Accuracy of Laboratory Tests Using Receiver Operating Characteristic Curves [Internet]. Guideline-Second Edition; 2011 [citado el 10 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://clsi.org/standards/products/method-evaluation/documents/ep24/>.
- Saah AJ, Hoover DR. "Sensitivity" and "specificity" reconsidered: The meaning of these terms in analytical and diagnostic settings. *Ann of Intern Med.* 1997;126(1):91-4. doi: 10.7326/0003-4819-126-1-199701010-00026.
- Leefflang MMG, Allerberger F. Sample size calculations for diagnostic studies. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(7):777-8. doi: 10.1016/j.cmi.2019.04.011.
- Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, *et al.* Quadas-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of Internal Medicine.* 2011;155(8):529-36. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
- World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases [Internet]. Interim Guide; 2020 [citado el 10 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>.