

Chinese Journal of Epidemiology

2020, Volumen 41(4): 485-488.

Traducción no oficial, sujeta a revisión.

T1. 23 de marzo de
2020.

Original: <http://html.rhhz.net/zhlxbx/017.htm>

Tasa de falsos positivos potenciales entre los "individuos infectados asintomáticos" en estrecho contacto con los pacientes de COVID-19

Zhuang Guihua  , Shen Mingwang , Zeng Lingxia , Mi Baibing , Chen Fangyao , Liu Wenjun , Pei Leilei , Qi Xin , Li Chao

Resumen:

Objetivo A medida que la prevención y el control de COVID-19 sigue avanzando, en muchas partes de China se ha venido realizando la prueba de detección de ácido nucleico activo en los contactos cercanos de los pacientes. Sin embargo, hasta ahora no se ha informado de la tasa de falsos positivos en la prueba de detección. Pero para aclarar la tasa de falsos positivos durante la detección es importante en el control y la prevención de COVID-19.

Métodos Se estimaron los valores puntuales y los márgenes razonables de los indicadores que influyen en la tasa de resultados positivos falsos sobre la base de la información de que disponemos actualmente. Se dedujo la tasa de falsos positivos de los resultados positivos en el cribado activo y se realizaron análisis de sensibilidad univariantes y multivariantes-probabilistas para comprender la solidez de los resultados.

Resultados Cuando se tomaron como estimaciones puntuales la tasa de infección de los contactos cercanos y la sensibilidad y especificidad de los resultados comunicados, el valor predictivo positivo de la detección activa fue sólo del 19,67%, en cambio, la tasa de falsos positivos de los resultados positivos fue del 80,33%. Los resultados del análisis de sensibilidad multivariante-probabilístico apoyaron los resultados del caso base, con una probabilidad del 75% para la tasa de resultados positivos falsos sobre el 47%.

Conclusiones En los contactos cercanos de los pacientes de COVID-19, casi la mitad o incluso más de los "individuos infectados asintomáticos" informados en la prueba de detección de ácido nucleico activo podrían ser falsos positivos.

Palabras clave: COVID-19 Contactos cercanos Prueba de ácido nucleico Detección de falso positivo

Con la continua difusión de la labor de prevención y control de la epidemia COVID-19, las localidades de China han reforzado la vigilancia de los casos confirmados y

sospechosos de conformidad con las recomendaciones del "Nuevo Plan de Prevención y Control de la Neumonía por Coronavirus" de la Comisión Nacional de Salud y Sanidad (Cuarto

Edición)" (el "Plan"). La prueba de ácido nucleico (RT de fluorescencia en tiempo real - PCR-) se realiza para aquellos que tienen algún síntoma como fiebre, escalofríos, tos seca, etc. durante el aislamiento y la observación del contacto. Muchas regiones también lo han ampliado a la detección proactiva de contactos cercanos sin síntomas, y algunas regiones incluso lo han ampliado a contactos de contactos (también conocidos como "contactos de segunda generación"). Entre los pacientes sin antecedentes de contacto y los trabajadores que regresan al trabajo, la fuente de infección (infección asintomática) se encuentra lo antes posible y se impone una cuarentena, y los contactos cercanos se ponen en cuarentena para su observación médica.

Controlar y extinguir las epidemias locales.

Este examen activo para la prueba de ácido nucleico tendrá un papel positivo en el control de la epidemia local. Sin embargo, aunque se trata de un método de detección muy sensible y muy específico, que tiene un buen valor diagnóstico en el diagnóstico clínico de los casos sospechosos, los resultados del cribado para la población general pueden no ser los ideales. La razón es que la población general tiene una baja prevalencia (o tasa de infección), y la prevalencia afecta directamente a la magnitud del valor predictivo positivo, y ambos tienen una correlación positiva. El presente estudio tiene por objeto analizar los posibles falsos positivos de la detección activa de contactos secundarios de pacientes con casos de COVID-19, sobre la base de información conocida, estima la gama razonable de indicadores pertinentes y deduce la proporción de falsos positivos en los resultados positivos de las medidas de detección activa. (es decir, valor predictivo positivo), para proporcionar una base científica para la prevención y el control de epidemias, y para asegurar que los arreglos para la prevención y el control sean razonables.

Materiales y métodos

1. Adquisición de información relevante: La información pertinente se obtuvo consultando las publicaciones oficiales, la literatura científica publicada, las revisiones de expertos publicadas en línea, el personal de control de enfermedades y los clínicos, y revisando los datos de las pruebas de los distintos laboratorios.

(1) Condiciones básicas del actual método de detección de RT-PCR fluorescente en tiempo real y el informe positivo de los resultados de la detección: Según el "Protocolo", los casos confirmados deben tener pruebas específicas de laboratorio, es decir, "muestras respiratorias o de sangre positivas en RT-PCR fluorescente en tiempo real para el nuevo ácido nucleico del coronavirus" o "secuenciación del gen del virus de las muestras respiratorias o de sangre, altamente homólogo al nuevo coronavirus conocido". Dado que el segundo método requiere condiciones experimentales y tecnología rigurosas, y tiene un largo tiempo de espera, el método de detección por RT-PCR fluorescente en tiempo real se utiliza actualmente de forma generalizada en la mayoría de los laboratorios^[1]. En la "Propuesta" se afirma que este método está dirigido principalmente al marco de lectura abierto 1ab (ORF1ab) y al gen de la proteína nucleocápside N del genoma 2019-nCoV. En el laboratorio es necesario determinar que la muestra es positiva para la RT-PCR

específica de ambas dianas (ORF1ab y N). El "Protocolo" (quinta edición), publicado el 22 de febrero,

2020, ya no se requiere que un ensayo cumpla estas condiciones para ser considerado positivo. En su lugar, se han añadido condiciones alternativas, lo que sugiere que el rigor de los criterios de la prueba positiva está disminuyendo para mejorar la sensibilidad de la prueba. Sobre la base de garantizar los dos objetivos requeridos por el Protocolo, algunos fabricantes de kits también han añadido otros objetivos como los genes de la proteína de envoltura E y S para ayudar al diagnóstico de laboratorio. Sin embargo, en las instrucciones del kit, la norma de determinación positiva sigue cumpliendo los requisitos del "Protocolo".

Teóricamente, si el momento y la calidad de la recolección de los especímenes son apropiados, los especímenes se transportan, reciben y procesan de manera estandarizada, el equipo y la tecnología del laboratorio cumplen las normas, y el proceso de detección (extracción de ácido nucleico, amplificación de ácido nucleico, comparación de controles positivos y negativos, etc.) se ajusta estrictamente a las instrucciones del equipo, el método de detección por RT-PCR fluorescente en tiempo real debería tener una alta sensibilidad y especificidad ^[1-2]. Sin embargo, en el funcionamiento real pueden producirse efectos no ideales en cada paso, lo que hace dudar de la exactitud de los resultados de la prueba y produce resultados negativos falsos y positivos falsos. En particular, la mala calidad de las muestras recogidas reducirá en gran medida la sensibilidad de la prueba ^[1]. La epidemia de COVID-19 ha creado una urgencia de tiempo, lo que significa que los kits desarrollados por diversos fabricantes no pudieron completar el proceso normal de verificación y evaluación clínica, especialmente la verificación de un cierto número de muestras de pacientes clínicos ^[1]. La exactitud y fiabilidad de los resultados obtenidos con estos kits no han sido evaluados en la actualidad, y sólo se ha publicado un informe para diferentes tipos de muestras con casos confirmados ^[3].

Aunque la "Propuesta" no exige explícitamente que se vuelva a realizar una prueba inicial positiva para confirmar el informe positivo, debido a la cuidadosa consideración de los informes de casos confirmados, en la actualidad, los resultados de la prueba inicial suelen notificarse inmediatamente si son positivos, y los resultados negativos de la prueba inicial no lo son. En este caso, la persona será sometida a una nueva prueba, y en este caso se comunicará tanto el resultado positivo como el negativo de la segunda prueba.

(2) Información de apoyo a la estimación de los indicadores pertinentes: Entre los factores que influyen en la magnitud del valor de predicción positiva figuran la prevalencia (tasa de infección) de la población de prueba y la sensibilidad y especificidad del método de prueba.

En el caso de los contactos cercanos que aún no han desarrollado síntomas, la prevalencia de la infección por nCoV en 2019 debería ser relativamente baja, especialmente en las zonas no epidémicas. En el presente estudio se ha sabido,

gracias a la sede de prevención y control de epidemias de una zona no epidémica, que de los 5.165 contactos cercanos (más de 2.000 de los cuales no han sido liberados de la cuarentena) de los casos confirmados y sospechosos acumulados registrados hasta el 22 de febrero, sólo 49 personas

diagnosticados como confirmados (todos tenían síntomas y resultados positivos en las pruebas), lo que representa el 0,949%; y otros 17 fueron confirmados como "infección asintomática" (resultado positivo en las pruebas pero sin síntomas), lo que representa el 0,329%. Por consiguiente, el resultado de la prueba fue positivo para menos de 2 de cada 100 personas sometidas a la prueba. La situación en las otras dos zonas no epidémicas estudiadas era en gran medida la misma. Se estima que la proporción de "infecciones asintomáticas" notificadas por la detección activa entre los contactos cercanos de los casos confirmados y los casos sospechosos es de alrededor del 1%. Se consultó a siete funcionarios de los CDC de China de cuatro zonas no epidémicas, y todos estuvieron de acuerdo en que la tasa más alta de positivos asintomáticos no superaba el 10%, y la más baja era definitivamente inferior al 1%.

Teniendo en cuenta la sensibilidad y la especificidad del método de detección, el personal del laboratorio informa de que el método de detección en sí es fiable. Independientemente de la calidad del equipo y de los factores mencionados que afectan a la exactitud de los resultados de la prueba, la sensibilidad y la especificidad del método de prueba de RT-PCR fluorescente en tiempo real de una sola vez debe ser conforme a los criterios de determinación positiva de 2019-nCoV especificados en el "Protocolo", es decir, una exactitud superior al 90%. Sin embargo, lo que se examina aquí es la confirmación final de la sensibilidad y especificidad notificadas sobre la base de los resultados de trabajo y detección reales. En el presente estudio no se consideran los posibles problemas de calidad en el proceso que va de la recogida de muestras al resultado final de la prueba, ni tampoco los posibles problemas de calidad de los estuches producidos por diversos fabricantes, y sólo se considera el tipo de muestras que se utilizaron. Es posible que los contactos de los casos de coronavirus que se detectan activamente no presenten síntomas y, por lo tanto, sólo se pueden recoger muestras de las vías respiratorias superiores (hisopos faríngeos, hisopos nasales, extractos nasofaríngeos, etc.) para las pruebas de ácido nucleico. Incluso si el muestreo cumple las especificaciones, la cantidad de virus en algunas personas infectadas puede ser demasiado pequeña para ser detectada ^[1-2], lo que reducirá la sensibilidad de la prueba. Al igual que los casos sospechosos notificados en muchos lugares se analizaron después de varias tomas de muestras (incluida la recogida de muestras de las vías respiratorias inferiores) antes de que se confirmara el diagnóstico final.

Tras consultar a 6 clínicos y personal de laboratorio en 4 zonas no epidémicas, se resumió la información de retroalimentación y se estimó que la sensibilidad de una sola prueba de RT-PCR fluorescente en tiempo real en el trabajo real era del 50% al 70% (incluido el diagnóstico de los casos sospechosos). Como resultado de la inspección preliminar y el reexamen de los procedimientos de doble positivo para informar de los resultados positivos de algunas muestras en el trabajo real, esta medida aumentará la especificidad de la prueba y reducirá su sensibilidad. Basándose en el juicio del personal de laboratorio mencionado

y en la situación real de trabajo, además, este estudio encontró en los CDC individuales que la congruencia de los retests positivos con la prueba inicial es del 80% ~ 90% (la tasa aumenta con el aumento de la competencia en el trabajo). Esto indica que existen resultados falsos positivos en las pruebas, y la especificidad reportada en este estudio se estima en alrededor del 95%.

2. Estimación de la tasa de infección y de la sensibilidad y especificidad de los contactos cercanos de la detección activa: Sobre la base de la información obtenida anteriormente, en el presente estudio se estima la tasa de infección por el virus de la hepatitis C en 2019 de los contactos cercanos sometidos a cribado activo, así como la sensibilidad y la especificidad notificadas, y se muestra en el cuadro 1.

Tabla 1. Estimaciones puntuales e intervalos de las tasas de infección y sensibilidad y especificidad notificadas de los contactos cercanos que fueron sometidos a pruebas de detección activas

Parámetro	Estimación de puntos	Estimación del intervalo
Tasa de infección	2%	1-10%
Sensibilidad	60%	50-70%
Especificidad	95%	90-99%

A fin de estimar de manera conservadora la proporción de falsos positivos en los resultados positivos de la detección activa, este estudio elevó la tasa de infección estimada de los contactos cercanos al 2%, y ajustó el límite superior de su intervalo razonable a la probabilidad máxima del 10%. Además, manteniendo la sensibilidad en el rango del 50% al 70%, no consideramos el caso en que el proceso de notificación de un resultado positivo antes de la inspección preliminar y la doble inspección reducirá la sensibilidad; ajustamos el límite superior de su intervalo razonable de especificidad a un valor máximo del 99%.

Análisis de datos: En primer lugar se calculó el valor predictivo positivo y la proporción de falsos positivos de los resultados positivos del cribado sobre la base de los indicadores de la tasa de infección, la sensibilidad y la especificidad bajo las estimaciones puntuales para obtener los resultados más probables (resultados de referencia). Posteriormente, se realizó un análisis de sensibilidad de un solo factor, es decir, cada índice que afectaba al valor predictivo positivo se modificó individualmente dentro de su propio intervalo razonable para ver el cambio en la proporción de falsos positivos en los resultados positivos. Por último, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico multifactorial (simulación de Monte Carlo) para permitir que los tres indicadores que afectan al valor predictivo positivo fueran seleccionados al azar según sus respectivas distribuciones dentro de sus respectivos intervalos razonables. 100.000 veces, se calcularon los valores mediano, cuartil, mínimo y máximo de los 100.000 resultados de la simulación y se expresaron en un diagrama de recuadro. Dado que actualmente es imposible determinar la distribución de cada uno de los tres indicadores que afectan al valor de predicción positivo, en aras de la prudencia, en este estudio se utiliza una distribución triangular simple y una distribución uniforme para suponer la distribución de los tres indicadores. En el análisis de sensibilidad, este estudio no considera la correlación negativa entre los indicadores de sensibilidad y especificidad.

Resultados

1. Resultados de la línea de base: Cuando la tasa de infección, la sensibilidad y la especificidad se estiman mediante valores puntuales, suponiendo que se examina a 1.000 personas, el valor predictivo positivo calculado y la proporción de falsos positivos de los resultados positivos se muestran en el cuadro

2.

Cuadro 2 valor predictivo positivo de la exploración y proporción de falsos positivos en los resultados positivos cuando se toman estimaciones puntuales para los tres indicadores

Los resultados de la prueba	Realmente positivo	En realidad, negativo	Total	PPV	Falsos positivos
Positivo	12	49	61	19.67%	80.33%
Negativo	8	931	939		
Total	20	980	1,000		

Notas

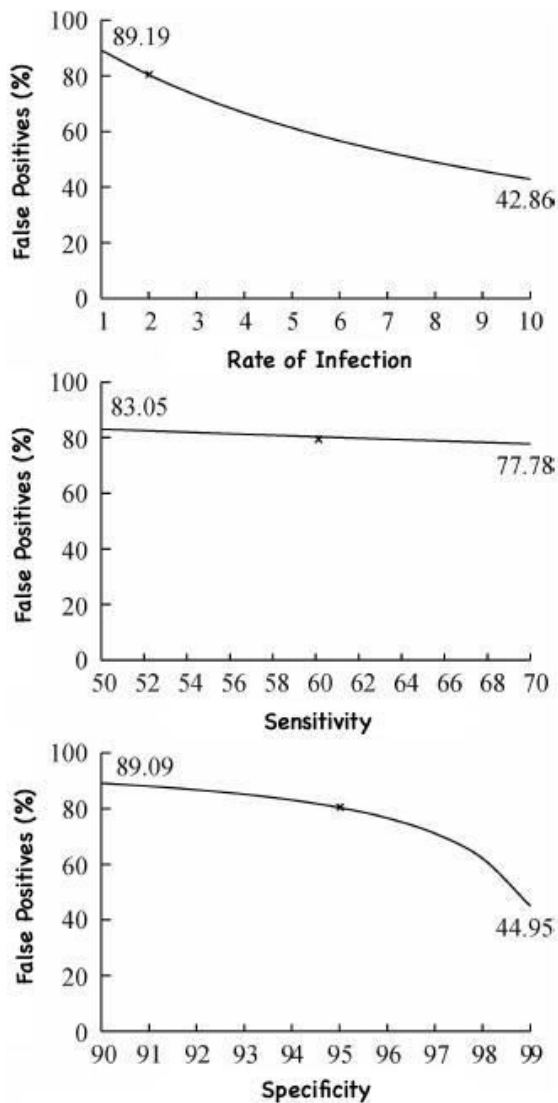
Valor predictivo positivo (PPV) = $12/61 = 19,67\%$

Falsos positivos = $49/61 = 80,33\%$

2. Resultados del análisis de sensibilidad: Los resultados del análisis de sensibilidad de un solo factor mostraron que un solo cambio en la sensibilidad dentro de un intervalo razonable tenía poco efecto en la proporción de falsos positivos en los resultados positivos (del 83,05% al 77,78%). Sin embargo, los cambios independientes en los dos indicadores de la tasa de infección y la especificidad dentro de sus respectivos intervalos razonables tienen un gran impacto en la proporción de falsos positivos en los resultados positivos: a medida que la tasa de infección aumenta del 1% al 10%, la proporción de falsos positivos en los resultados positivos disminuye gradualmente del 89,19% al 42,86%; a medida que la especificidad aumenta del 90% al 99%, la proporción de falsos positivos en los resultados positivos disminuye lentamente del 89,09%, y luego disminuye rápidamente al 44,95%.

Independientemente del indicador que cambie independientemente dentro de un intervalo razonable y que tome cualquier valor, la proporción de falsos positivos en los resultados positivos será siempre superior al 40%. véase la figura 1.

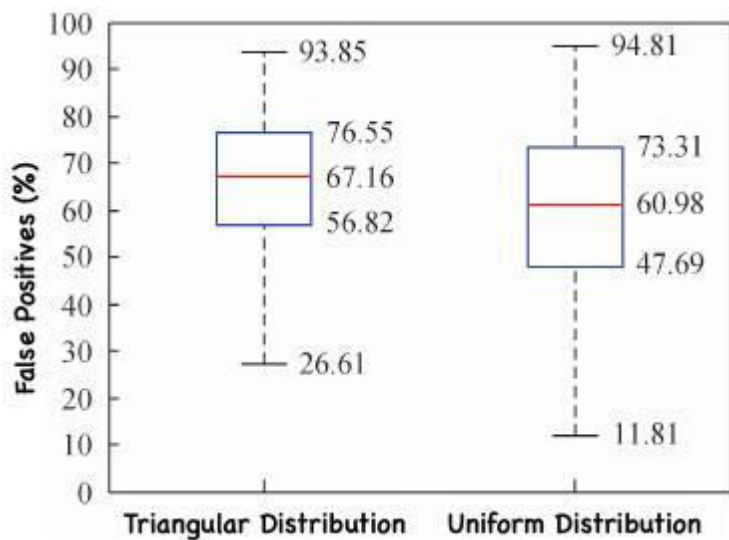
Figura 1: Resultados del análisis de sensibilidad



Nota: * representa el resultado de referencia,

Los resultados del análisis de sensibilidad de los tres indicadores (Figura 2) muestran que cuando los tres parámetros están distribuidos triangularmente, la proporción media de falsos positivos en 100.000 resultados positivos simulados es del 67,16%, y los cuartiles son el 56,82% y el 76,55%, el mínimo y el máximo son el 26,61% y el 93,85% respectivamente. Cuando los tres indicadores son más conservadores y están distribuidos uniformemente, la mediana (60,98%) y el cuartil (47,69% y 73,31%) disminuyen, pero el rango aumenta. Se sugiere que la probabilidad de falsos positivos en los resultados positivos es mayor del 47% y la probabilidad es del 75%.

Figura 2: Resultados del análisis de sensibilidad de probabilidad multivariante



Discusión

Con el creciente número de fabricantes de equipos de detección de ácidos nucleicos COVID-19, la producción ha satisfecho las necesidades de los laboratorios de ensayo, se ha ampliado la responsabilidad del diagnóstico de casos y la labor de prevención y control está abarcando más áreas. Las pruebas de ácidos nucleicos se han convertido en una medida de detección activa en muchas regiones. También se han ampliado los tipos de personas a las que se dirigen las pruebas de detección, lo que sin duda dará lugar a que se notifiquen cada vez más "infecciones asintomáticas". Sobre la base de la información actualmente disponible, en el presente estudio se estima la gama razonable de cambios en los indicadores conexos y se deduce la proporción de falsos positivos en las medidas de detección entre los contactos cercanos del caso.

En este estudio se comprobó que cuando se tomaban como valores más probables la tasa de infección y la sensibilidad y especificidad declaradas de los contactos cercanos, el valor predictivo positivo era sólo del 19,67%. Por el contrario, la proporción de falsos positivos en los resultados positivos fue del 80,33%. Los resultados del análisis de sensibilidad de probabilidad multivariante mostraron que la probabilidad de que los falsos positivos fueran superiores al 47% en los resultados positivos era del 75%, lo que sugiere que entre los contactos cercanos de los casos de COVID-19, en los casos de "infección asintomática" detectados mediante pruebas de ácido nucleico activo puede haber la mitad o incluso más falsos positivos. El análisis de sensibilidad univariante determinó que la sensibilidad notificada por sí sola tenía un pequeño efecto en los resultados dentro de un intervalo razonable, pero si la especificidad de la prueba llegaba a ser superior al 98%, se reducía significativamente la proporción de falsos positivos en los resultados positivos. Además, en los lugares en que la tasa de infección es del 10% y no del 1%, también reducirá significativamente la proporción de falsos positivos, lo que sugiere que para aclarar el valor predictivo positivo de la detección activa o la proporción de falsos positivos en los resultados

positivos, es necesario realizar una investigación a fondo de los indicadores de especificidad y de la tasa de infección para obtener datos precisos.

Los resultados de este estudio tienen por objeto recordar al personal encargado de la prevención y el control de las epidemias que debe estar atento al hecho de que casi todas las técnicas y métodos de detección no tienen una precisión del 100%. Según los resultados del estudio, en vista de la situación actual de la prevención y el control de las epidemias, este estudio no recomienda la detección generalizada mediante pruebas de ácido nucleico entre los contactos de segunda generación, los médicos generales y los trabajadores que regresan a sus puestos de trabajo, especialmente en las zonas no epidémicas. Estas poblaciones tienen menos probabilidades de estar infectadas y es probable que la detección generalizada dé un falso positivo, incluso si también se encuentran algunas "infecciones asintomáticas". Además de causar un derroche innecesario de recursos y de repercutir en la vida y el trabajo de quienes dan un falso positivo, así como en sus contactos cercanos, también dispersará la energía y afectará al enfoque de la prevención y el control, este estudio tampoco recomienda la detección activa mediante la detección de ácidos nucleicos incluso para quienes están en estrecho contacto con un caso confirmado. Debería centrarse en los contactos cercanos que han estado expuestos durante mucho tiempo o que han tenido múltiples exposiciones en familias, hospitales, espacios confinados y otros entornos, para mejorar la eficacia de la detección activa.

Con el estudio a fondo de 2019-nCoV, la gente se ha dado cuenta de que puede haber una gran proporción de infecciones asintomáticas, y que las personas con infecciones asintomáticas pueden ser infecciosas, lo que constituye un gran desafío para la prevención y el control de las epidemias. Los resultados de este estudio sugieren que puede haber un mayor porcentaje de falsos positivos entre las infecciones asintomáticas notificadas en diversas regiones (por ejemplo, las 17 "infecciones asintomáticas" mencionadas en los datos y métodos, en las que se realizó al menos una prueba repetida de ácido nucleico, 3 personas resultaron nuevamente positivas, pero las otras 14 fueron negativas, y ninguna de ellas ha pasado aún a ser un caso confirmado). Para aclarar el estado de estos casos, las pruebas de ácido nucleico deben complementarse con los resultados de futuras pruebas serológicas, especialmente un estudio epidemiológico de la población.

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no hay conflicto de intereses

Referencias

- [1] Wang CB. Una opinión sobre la baja tasa positiva de detección de ácido nucleico de nuevos coronavirus. (18 de febrero de 2020)[24 de febrero de 2020]. https://www.cma.org.cn/art/2020/2/18/art_2928_32767.html. (en chino)
- [2] Consenso de expertos sobre la detección de ácido nucleico en la neumonía por coronavirus (NCP)[J]. Chin J Med, 2020, 100(00): E003-E003. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.0003
- [3] Yang Y, Yang M, Shen C, et al. Evaluando la precisión de diferentes muestras respiratorias en el diagnóstico de laboratorio y monitoreando la eliminación viral de las infecciones de 2019-nCoV[J]. medRxiv preprint 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.11.20021493v2.full.pdf>

