

COVID 19 RESULTADOS FALSOS NEGATIVOS Y FALSOS POSITIVOS, LA ROBUSTEZ DE LOS SISTEMAS DE CALIDAD EN NUESTROS LABORATORIOS PÚBLICOS CLÍNICOS ANDALUCES CAPACES DE DETECTARLOS.

Dr. Cristóbal Avivar Oyonarte. Presidente de la Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos y Medicina de Laboratorio

Como en todas las ciencias y ramas de la medicina, los laboratorios clínicos no están exentos de errores, la robustez de los sistema de calidad de nuestros laboratorios públicos andaluces hace que se minimicen al máximo, resultado de la experiencia y formación de los profesiones del laboratorio, ello hace que tengamos la capacidad de detectarlo y poner soluciones de manera inmediata.

Durante esta pandemia de COVID 19, todos los profesionales sanitarios y no sanitarios, hemos oído hablar de sensibilidad o falsos negativos de los resultados encontrados en el diagnóstico del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (2019-NCoV), inicialmente se empezó a oír que se iban a utilizar **test rápidos que detectaban antígeno**, pese a que los datos del fabricante de estos test le daban una sensibilidad por encima del 70%, estos test no llegaron al 30%, debido a ello no llegaron a utilizarse; Posteriormente con los test **rápidos inmunocromatográficos**, que detectaban los anticuerpos IgG e IgM, nos llegamos a encontrar en una situación similar dando resultados fundamentalmente falsos negativos, e incluso falsos positivos, a su vez también se observaron valores muy distintos a los que daba el fabricante, estos reactivos de tan baja calidad incluso algunos llevaban la marca de calidad de la **CE** "Conformité Européenne" o de Conformidad Europea que es el testimonio por parte del fabricante de que su producto cumple con los mínimos requisitos legales y técnicos en materia de seguridad de los Estados miembros de la Unión Europea.

Aún con tantas trabas, nuestros laboratorios fueron capaces de detectar esos errores, poniendo en marcha las acciones correctivas precisas para evitar males mayores, no

sin ello, poder evitar que ante el desconocimiento de este nuevo virus, pudiera filtrarse algún resultado erróneo imposible de detectar.

Qué son resultados falsos positivos y negativos

Como resultados **falsos negativos**, y aplicado en este caso al COVID 19, entendemos los que en personas infectadas sintomáticas o asintomáticas, no se ha detectado, o el test ha dado erróneamente negativo, esto se define en laboratorio con SENSIBILIDAD del test. Si en un reactivo de diagnóstico encontramos una Sensibilidad del 75%, indicaría que de los test realizados a los distintos pacientes, el 25% tendrían un diagnóstico dado como negativo siendo positivos, es decir 1 de cada 4 pacientes, daríamos un resultado falso. Esta sería la situación más grave ya que las personas infectadas y asintomáticas, no son detectadas y podrían infectar a otras sin saberlo.

Se etiquetan de **falsos positivos** los que darían a una persona como infectada sin estarlo, serían menos graves pero peores para el afectado, ya que le haríamos pasar por molestias innecesarias, esta persona pasaría por todo el proceso de un paciente infectado en este caso por COVID 19, como aislamiento, estudios de contacto y las consecuencias personales y sociales de ello.

Las pruebas de PCR para COVID 19 no están exentas de resultados falsos o erróneos

Entendemos por pruebas de detección del virus, en este caso COVID 19 por PCR (*Polymerase Chain Reaction*), las basadas en la **reacción en cadena de la polimerasa**, técnica usada en Biología Molecular, cuyo objetivo es obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN viral. Tras esa amplificación resulta mucho más fácil identificarlo; en este caso hablamos de un virus pero también es una técnica válida par bacterias causantes de otras enfermedades.

En el caso de SARS-CoV-2 (2019-NCoV), estaríamos detectando antígeno viral en vez de anticuerpos, por ello sería el " *gold standard* " en el diagnóstico del COVID 19, estas pruebas son bastante nuevas y recientes en el mercados por lo que contamos con una baja experiencia.

Aunque el fabricante nos indique que tienen una Sensibilidad y Especificad (falso negativos y positivos) que rondan el 100%, la realidad es bastante distinta, ya que un aspecto es la capacidad diagnostica del test, es decir del reactivo y **otra es la capacidad diagnostica de proceso completo**, el cual no está exento de fallos, sobre todo por la complejidad de la fase pre-analítica, (*toma de muestras, envasado, etiquetado, envío, transporte, manipulación, conservación...*). Como dice Plebani, el 70% de los errores del laboratorio se producen en la fase pre-analítica, entendida como la fase por la que pasa la muestra hasta su procesamiento; no quiere decirse con ello que la fase analítica esté exenta de errores.

Es por ello que realmente esta técnica del COVID 19 ronde una sensibilidad del 70%, por lo que el 30% de los pacientes serían falsos negativos. Existe numerosa bibliografía que lo ratifica, todas con márgenes en ese rango.

El estudio "*False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection — Challenges and Implications. The new England journal of Medicine. 2020*", se refiere a dos estudios en Wuhan que despiertan preocupación por la pruebas RT -PCR falsos negativos en pacientes con enfermedad aparente de Covid-19. Yang y otros describieron el 27% de falsos negativos en muestras nasales y un 40% de falsos negativos en muestras de faringe, lo que implica que en una muestra orofaríngea encontramos un mínimo del 27% ; eso quiere decir que con esta sofisticada y precisa técnica, 1 de cada 4 pacientes a los que le damos resultados negativos podrían ser positivos.

Otro estudio "*Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction–Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure*" dan oscilaciones de

falsos negativos, dependiendo del día del procesamiento de la muestra, antes de la aparición de los síntomas, con unas tasas del 38% al 20% de falsos negativos.

Estos errores, a veces son más difíciles de detectar en el laboratorio, por lo que es muy importante, disponer de un potente sistema de Calidad en la fase pre-analítica.

Los resultados falsos positivos son menos frecuentes, están debidos en menor proporción al proceso pre-analítico, y más frecuentes en el proceso analítico, aunque el fabricante estime el 100% de Especificidad, esas cifras son difíciles de conseguir, ya que nos encontramos por lo general una metodología poco automatizada, con mucha manipulación e intervención del personal, lejos de cómo funcionan actualmente los laboratorios clínicos, lo que aumenta el porcentaje de error. Entre las causas más frecuentes nos encontramos con la contaminación de una muestra positiva analizada al mismo tiempo (contaminación cruzada) con otra negativa; o más probablemente de genes amplificados de muestras positivas anteriores o controles positivos (contaminación por arrastre); incluso encontrando los controles en rango pueden aparecer errores aleatorios. La amplificación de los ácidos nucleicos hace que los ensayos basados en PCR sean muy sensibles, pero también muy vulnerables a niveles diminutos de contaminación de la muestra, que pueden producir falsos positivos, no pudiéndose distinguir de los verdaderos positivos.

Felicitación a los grandes compañeros profesionales de nuestros laboratorios

Tengo que aplaudir, felicitar y agradecer a todos los profesionales de los laboratorios, en especial a los de nuestra comunidad, por la gran labor que están realizando en estos momentos de pandemia por COVID 19, por la gran capacidad resolutive que están mostrando para dar respuesta rápida a los resultados necesarios que hacen posible realizar el diagnóstico y seguimiento de los pacientes, con los máximos estándares de

calidad, con una técnica y proceso difícil y a la vez poco conocido. También tengo que poner en valor la gran disponibilidad tanto personal como profesional y entrega por encima de todo, por la gran cobertura sanitaria que estamos ofreciendo, más aun habiéndonos sometidos a las diferentes presiones de todos conocidas, como: obtención de resultados urgentes; presiones políticas y sociales, y todo ello bajo la falsa idea de que son las máquinas por sí mismas, las que hacen el trabajo del laboratorio y por lo tanto no cabe margen de error. Hemos salido al paso de todos estos estigmas haciendo patente que las máquinas las manejan los profesionales y que se equivocan menos gracias a su capacitación. Para nosotros los "tubos" que nos llegan al laboratorio son "pacientes", por lo que las muestras se tratan con la dignidad que merece el paciente .

Creo personalmente que, se está haciendo una heroica labor, a pesar de estar sometidos a las presiones mencionadas, trabajando en un proceso desconocido, con unas tecnologías no adaptadas al volumen de trabajo que se nos solicita y bajo la idea de que un error solo es responsabilidad nuestra.

No puedo dejar de nombrar y agradecer, a esos grandes profesionales, los " Técnicos Especialistas del Laboratorio " por el durísimo esfuerzo que han realizado y siguen realizando.