

Puntos de Referencia

EDICIÓN DIGITAL
N° 540, julio 2020

El rol de los test en la pandemia: definiciones y recomendaciones

Alejandra Benítez

Valentina Cox

Carolina Velasco

CENTRO DE ESTUDIOS PÚBLICOS HOSPITAL DE URGENCIAS DE ASISTENCIA PÚBLICA CENTRO DE ESTUDIOS PÚBLICOS

1. Introducción

A casi cinco meses desde el primer caso detectado de la COVID-19¹ en Chile, el número de contagiados y fallecidos confirmados asociados a dicho virus alcanzan un total de 349.800 y 9.240, respectivamente, según las cifras oficiales al 28 de julio (Ministerio de Salud 2020). El virus causante de la COVID-19, llamado SRAS-CoV-2, se propagó de manera creciente en Chile por cerca de cuatro meses, alcanzando a mediados de junio un *peak* en el número de infectados diarios, cuando la ocupación de camas en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) llegó incluso a 100% en algunas regiones y en varias otras se mantuvo por sobre el 90% (incluso al 27 de julio en la zona norte, con 92% en las regiones de Antofagasta y

Coquimbo, y 90% y 94% en las zonas occidente y sur oriente de la Región Metropolitana), de acuerdo con el reporte de la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva (SOCHIMI 2020)². Actualmente, se ve una disminución sostenida en el número de casos, planteando el desafío de la “desescalada” de las medidas implementadas para disminuir y detener la propagación, que implica un equilibrio delicado para evitar rebrotes o contenerlos rápidamente.

La evidencia reciente indica, por un lado, que las medidas de distanciamiento social (cuarentenas, cierre de comercio, entre muchos otros) son fundamentales para contener y mitigar el avance del virus (OCDE 2020a); pero, por otro, que estas son insuficientes (Nussbaumer-Streit *et al.* 2020). Se requiere, además, de una coordinación entre diferentes niveles y sectores y una comunicación efectiva (Blackman *et al.* 2020), en particular, respecto del riesgo de este virus (Van Bavel *et al.* 2020); de apoyo económico para que las personas puedan “quedarse en casa” (Leape 2020); y de una estrategia extensiva y constante de detección del virus y de aislamiento y seguimiento de los casos, incluyendo el adecuado tratamiento cuando corresponda (Li *et al.* 2020, Peak *et al.* 2020).

Alejandra Benítez. Investigadora Centro de Estudios Públicos.

Valentina Cox. Médico Cirujano UC Hospital de Urgencias de Asistencia Pública, estudiante Magíster de Salud Pública UC.

Carolina Velasco. Investigadora Centro de Estudios Públicos.

Se agradecen los comentarios de Emilio Santelices, María Teresa Valenzuela y Víctor Zárate. Cualquier error u omisión es de exclusiva responsabilidad de las autoras.

¹ La Organización Mundial de la Salud distingue entre el nombre de la enfermedad por coronavirus, llamada COVID-19, y el nombre del virus que la causa, llamado coronavirus de tipo 2 causante de síndrome respiratorio agudo severo o SRAS-CoV-2 ([https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)).

² <https://www.medicina-intensiva.cl/site/>

En Chile, muchas de estas medidas han sido aplicadas —aunque a diferentes ritmos—, enfatizando en las cuarentenas y el fortalecimiento de los hospitales desde etapas tempranas (como compra y reconversión de camas y ventiladores y, capacitación de personal). Sin embargo, no se contó con una estrategia masiva de detección, rastreo y seguimiento, sino hasta junio, cuando comenzó a ser implementada. Dicho plan involucró un aumento importante del personal dedicado a esta labor dentro del Ministerio de Salud, la incorporación de los establecimientos de atención primaria y el aumento de los cupos en residencias sanitarias para el aislamiento seguro.

En vista de que no existe un tratamiento o una vacuna que haya sido aprobada para este virus, la estrategia de testeo es de gran importancia para la convivencia con el virus

El nivel de testeo es central para una estrategia de detección y seguimiento de casos. Más aún, ante este virus que tiene características que complejizan las medidas de contención y mitigación. Ello, porque el alto nivel de contagiosidad, lo extenso del periodo de incubación³ y la capacidad de contagio en etapas previas a la aparición de síntomas, aceleran el crecimiento de los brotes (Li *et al.* 2020, OCDE 2020b). Además, existe desconocimiento acerca de la inmunidad que genera el virus y un estudio reciente señala que esta podría bajar fuertemente luego de tres meses (Seow *et al.* 2020), por lo que es incierta la posibilidad de alcanzar una inmunidad de grupo

³ Periodo de incubación: Es el intervalo de tiempo que transcurre entre la exposición a un agente infeccioso y la aparición del primer signo o síntoma de la enfermedad de que se trate (OPS 1988).

o rebaño.⁴ En Chile el testeo aumentó considerablemente desde el inicio de la pandemia, pasando de cerca de tres mil tests PCR diarios, analizados por 23 laboratorios a principios de abril, a alrededor de 19 mil y 90, respectivamente, cerca del 28 de julio (aunque la cantidad diaria de tests ha sido más baja algunos días, llegando a niveles entre 12 y 13 mil). Aún así, estas cifras distan de los casi 30 mil tests diarios que se plantean como criterio para comenzar un desconfinamiento.⁵

En vista de que no existe un tratamiento o una vacuna que haya sido aprobada para este virus, la estrategia de testeo es de gran importancia para la convivencia con el virus. En primer lugar, los tests son necesarios para la detección de los infectados, lo que permite tanto proporcionarles un adecuado tratamiento a quienes lo requieran, como aplicar las medidas de mitigación y contención del virus, aislando oportunamente a los contagiados y sus contactos. Mientras más temprano se tomen estas medidas (menor número de infectados), mayor efectividad se alcanza en la detención de la propagación. En segundo lugar, la coexistencia con el virus requiere conocer la verdadera prevalencia de éste (cuántas personas realmente se contagiaron) y su distribución a lo largo del país. Finalmente, el uso de pruebas también es importante para conocer la evolución del virus, dada su novedad y la falta de información sobre su comportamiento en el mediano y largo plazo, por ejemplo, respecto de la inmunidad. Esto permite también planificar mejor y prepararse para futuros brotes e incluso nuevas pandemias.

⁴ Inmunidad de rebaño: Cuando gran parte de una población se vuelve inmune frente a una enfermedad infecciosa, esto provee protección indirecta para aquellos que no son inmunes. Por ejemplo, si el 80% de una población es inmune a un virus, cuatro de cinco personas que se encuentren con alguien con la enfermedad no se enfermarán (y no propagarán más la enfermedad). De esta manera, la propagación de enfermedades infecciosas se mantiene bajo control. Dependiendo de cuán contagiosa sea una infección, generalmente del 70% al 90% de una población necesita inmunidad para lograr la inmunidad del rebaño (John Hopkins School of Public Health 2020).

⁵ 150 test diarios por cada 100.000 habitantes según la organización Vital Strategies. La fundación Rockefeller plantea cifras incluso más altas para Estados Unidos, señalando que se requieren alrededor de 215 tests diagnósticos por cada 100.000 habitantes (5 millones semanales para el país). Disponible en: <https://www.rockefellerfoundation.org/national-covid-19-testing-and-tracing-action-plan/> (Rockefeller Foundation 2020)

El reciente anuncio de un plan de desconfinamiento (“Paso a paso”) planteado por el Ministerio de Salud, requiere de una fuerte estrategia de testeo, con el objetivo de mantener en el tiempo un sistema de vigilancia que permita una rápida detección de focos —sobre todo considerando que una alta proporción de los casos corresponde a personas asintomáticas (Lavezzo *et al.* 2020).

Para determinar cuáles son los tests más convenientes para cada estrategia es crucial conocer en profundidad las distintas alternativas de testeo que existen. En la siguiente sección se presenta una descripción de las pruebas que existen para detectar la presencia del SRAS-CoV-2 y la respuesta inmune viral, que incluye un análisis de las ventajas y limitaciones, así como algunas recomendaciones sobre su uso en base a la revisión de literatura y evidencia reciente. Posteriormente, se plantean algunos comentarios finales, las referencias y los anexos.

2. Pruebas disponibles y evidencia respecto al SRAS-CoV-2

En esta sección se busca explicar los diferentes tests existentes en relación con el SRAS-CoV-2. En primer lugar, se enuncian y definen las propiedades más relevantes a considerar en la evaluación de la calidad de un test (sección 2.1). Posteriormente, se describen los diferentes tipos de test existentes para identificar tanto la presencia de un virus en una persona como la respuesta inmune generada por el cuerpo para combatir el virus (sección 2.2). En dicho análisis se presentan los tests que se están aplicando en Chile y en el mundo, destacando sus principales ventajas y deficiencias, así como las recomendaciones que han realizado entidades internacionales y las que surgen de la revisión de artículos académicos para el uso de tests en el abordaje de esta pandemia (sección 2.3).

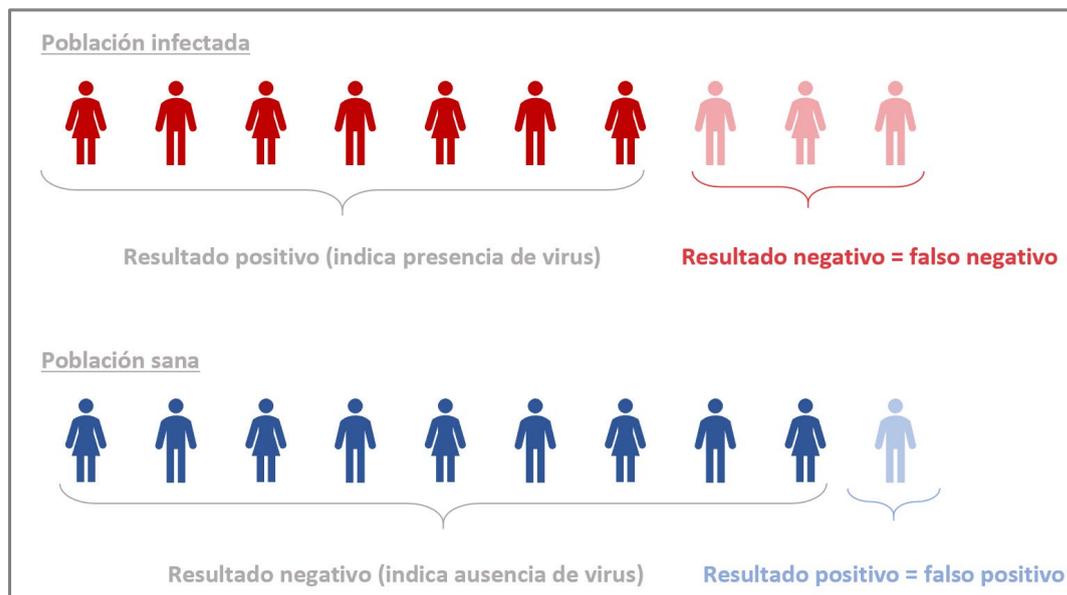
2.1. Propiedades de los tests

Existen tres propiedades o características que son fundamentales de considerar a la hora de valorar una prueba o test: validez, reproducibilidad y seguridad. La primera, corresponde a la capacidad que tiene un test para medir lo que se supone debe medir, es decir, su habilidad de entregar valores positivos cuando hay presencia de la enfermedad y negativos cuando no la hay. Dicho de otra forma, la probabilidad de que el resultado sea positivo (negativo) si la persona está enferma (sana). La reproducibilidad, por su parte, indica la capacidad que tiene un test para que se repitan los mismos resultados al volver a aplicarse en una persona. Por último, la seguridad se refiere a la capacidad del test para determinar la presencia o ausencia de enfermedad en una persona, dado el resultado de la prueba diagnóstica. Es decir, se refiere a la probabilidad de que una persona esté enferma (sana) si su resultado fue positivo (negativo) en el test, indicador muy relevante en la práctica clínica (Pita Fernández y Pértega Díaz 2003).

Existen tres propiedades o características que son fundamentales de considerar a la hora de valorar una prueba o test: validez, reproducibilidad y seguridad.

En lo que sigue se describe en mayor profundidad la validez, ya que, el demostrar qué tan bueno es un test para diagnosticar, tiene importante relevancia en el contexto epidemiológico y de salud pública. Las otras dos propiedades se describen en más detalle en el anexo 1. Para analizar la validez de una prueba en la detección de un virus se utilizan dos

FIGURA 1: Ejemplo para evaluar sensibilidad y especificidad



FUENTE: Elaboración propia.

propiedades: sensibilidad y especificidad (Gordis 2015)⁶.

La sensibilidad corresponde a la probabilidad de que un enfermo sea identificado correctamente por la prueba, es decir, que tenga una prueba positiva. Se define como la proporción de personas enfermas que obtiene un resultado positivo en la prueba respecto del total de personas enfermas. Este concepto se puede observar gráficamente en la primera fila de la figura 1, donde 7 de las 10 personas enfermas obtuvieron un resultado positivo del test y, por tanto, fueron correctamente identificadas por este. En este caso, la sensibilidad del test sería de 70% ($\frac{7}{10} \times 100$)

⁶ Sensibilidad y especificidad son conceptos que expresan la capacidad intrínseca de la prueba, por lo que son independientes de factores como la prevalencia (frecuencia) de la enfermedad en la población. Sin embargo, una prueba puede presentar variaciones de sensibilidad y especificidad, según las condiciones en que se realice el test (por ejemplo, toma de muestra, transporte de la misma, etcétera) (González y Castán 2007).

La sensibilidad y la especificidad se obtienen comparando contra el mejor test que existe (*gold standard* o estándar de oro), lo que permite dividir la población entre enfermos y sanos previo al uso del test. Cuando no existe un test mejor, la presencia de enfermedad se determina bajo criterios clínicos, con el riesgo que ello supone para el cálculo de estas propiedades (Cerdeira y Cifuentes 2010).

. Se denomina como “falsos negativos” al resto de las personas (en este caso tres personas) que, estando enfermas, obtuvieron resultados negativos.

La especificidad es la probabilidad de que un individuo sin la enfermedad sea identificado correctamente por la prueba, es decir, que obtenga un resultado negativo (indica ausencia del virus) en el test. Se define como la proporción de personas sanas que obtienen un resultado negativo en la prueba respecto del total de personas sanas. En el ejemplo de la figura 1, en la segunda fila se aprecia que entre quienes se encontraban sanos, el test arroja negativo para 9 personas, lo que corresponde a una especificidad de 90% ($\frac{9}{10} \times 100$), ya que diagnosticó correctamente al 90% de los sanos. Se denominan como “falsos positivos” a las personas (una persona en el ejemplo) cuyo resultado fue positivo, aun cuando en realidad se encontraba sana.

Por lo tanto, si se aplica una prueba muy sensible y su resultado es negativo, es posible descartar con confianza que la persona tenga la enfermedad, porque si la hubiera tenido hubiera dado positivo. A mayor sensibilidad, menos probable que existan

falsos negativos. Por su parte, una prueba muy específica, identificará adecuadamente a los individuos sanos, por lo que, si se aplica en una persona y el resultado es positivo, se puede asumir con confianza que el individuo está enfermo. Lo que es igual a decir que, a mayor especificidad, menor la probabilidad de que existan falsos positivos. Ambos conceptos se detallan de forma gráfica en el anexo 2 para los principales test existentes a nivel mundial para la COVID-19.

2.2. Tipos de pruebas

En esta subsección se describen los tipos de tests que existen, así como las técnicas de laboratorio asociadas a cada uno y sus principales ventajas y desventajas. Para ello, se dividen las pruebas en dos grupos: (i) las que buscan detectar la presencia del virus en alguna muestra⁷, ya sea la partícula viral completa o parte de ella⁸ y (ii) las que tienen como objetivo detectar y caracterizar la reacción que genera el cuerpo (respuesta inmune) frente al virus, a través de la medición de anticuerpos (inmunoglobulinas) (Tapia 2015)⁹. La tabla 1 presenta los diferentes tipos de pruebas que existen en cada grupo según el elemento que buscan identificar y las técnicas de laboratorio a través de las cuáles son realizadas.

A continuación, se analizan en más detalle las técnicas de laboratorio y las ventajas y desventajas de los tests asociados a la detección de la presencia del virus (sección 2.1.1) y de la respuesta inmune viral (sección 2.2.2), para las pruebas que han sido utilizadas para la COVID-19.

⁷ Muestra de material como orina, sangre, tejido, células, material genético o proteínas de seres humanos, animales o plantas (NIH 2020).

⁸ Las partes de un virus identificadas en un test corresponden a sus proteínas (antígenos virales) o su material genético (genoma). Un antígeno es cualquier sustancia que provoca que el cuerpo reaccione mediante una respuesta inmunitaria específica (NIH 2020). En este caso, los antígenos virales son las proteínas que conforman el virus.

⁹ Inmunoglobulina: Proteína elaborada por las células plasmáticas (tipo de glóbulo blanco) en respuesta a un antígeno para destruir el virus. Un anticuerpo es un tipo de inmunoglobulina (NIH 2020).

2.2.1 Pruebas de detección de la presencia del virus

Como se mencionó, los tests que buscan identificar la presencia del virus en el cuerpo lo hacen mediante la detección de la partícula viral completa o parte de ella. En lo que sigue, se revisan las técnicas por medio de las cuales se realizan las pruebas de detección de partes de las partículas virales, ya sea el material genético o los antígenos virales (proteínas), según se presenta en la figura 2, y se presentan sus principales ventajas y desventajas. Las pruebas que detectan partícula viral completa no se incluyen, ya que se emplean principalmente en investigación y, muy infrecuentemente, en diagnóstico clínico¹⁰ y, además, no son recomendados por los principales entes sanitarios reconocidos (Organización Mundial de la Salud (OMS), Food and Drugs Administration (FDA), entre otros).

a. Pruebas que detectan el material genético de la partícula viral: PCR

El material genético del virus¹¹ se identifica por medio de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, más conocidas como reacción de polimerasa en cadena o PCR¹². En términos generales y refiriéndose a la COVID-19, el proceso es el siguiente: un profesional de la salud inserta un cepillo flexible¹³ por la nariz de la persona, obteniendo una muestra de secreción de la zona de la faringe¹⁴, la que es enviada al laboratorio. En esta muestra se identifica el material genético y se generan millones de copias

¹⁰ Ello ocurre en gran medida por el tiempo que tardan los resultados (1 a 7 días) y porque requiere de laboratorios especializados y trabajar con virus vivos, lo que conlleva riesgos biológicos (Loeffelholz y Tang 2020).

¹¹ También llamado genoma viral.

¹² Algunos también suelen llamarlas "test moleculares", dado su origen a partir de conocimientos derivados de biología molecular, y bien conocidos como reacción de polimerasa en cadena (PCR). Existen diversos tipos: PCR estándar, PCR por transcriptasa reversa, PCR en tiempo real, entre otros (Farfán 2015).

¹³ Conocido también como tórula.

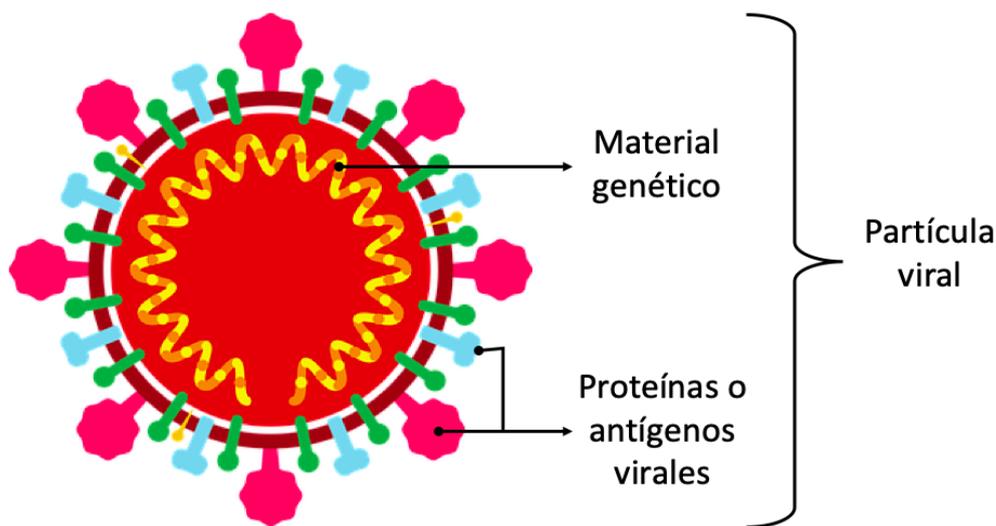
¹⁴ Nasofaríngea u orofaríngea.

TABLA 1. Clasificación de las pruebas según lo que buscan detectar, objetivo, elemento a identificar y principales técnicas de laboratorio utilizadas en cada caso

Grupo	Objetivo	Elemento a identificar	Principales técnicas de Laboratorio para cada test
Detección de la presencia de virus	- Diagnosticar si el paciente está infectado a partir de la identificación de la presencia del virus o parte de este	Partícula viral completa	- Microscopía electrónica - Aislamiento viral
		Parte de la partícula viral	1) Material genético - Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (PCR) - tipo point of care (POC) 2) Proteínas o Antígenos virales - Inmunoanálisis (inmunofluorescencia, ELISA, radioinmunoanálisis, inmunocromatografía) - tipo point of care (POC)
Detección y caracterización respuesta inmune viral	- Definir si el paciente se expuso a COVID-19 y generó una respuesta inmune - Estudios epidemiológicos, de seroprevalencia	Anticuerpos o inmunoglobulinas	- ELISA - Inmunofluorescencia - Inmunocromatografía - tipo point of care (POC)

Fuente: Adaptación de Tapia (2015).

FIGURA 2: Esquema del virus SRAS-CoV-2, causante de la COVID-19



FUENTE: Elaboración propia a partir de Cruz *et al.* (2020).

de este¹⁵, que permiten finalmente evidenciar la presencia del virus. Esta técnica de laboratorio es hoy en día la prueba más recomendada a nivel mundial,

¹⁵ A través de un proceso que abarca diferentes etapas y variados reactivos (sustancias que se utilizan en pruebas de laboratorio para detectar, medir o elaborar otras sustancias (NIH 2020)).

conocida como el *gold standard*, para diagnosticar la COVID-19 (OMS 2020a).

Dentro de sus ventajas destaca que es una prueba con un nivel de especificidad elevado (Zhan *et al.* 2020), en general, sobre el 90% (FIND 2020), por lo que si la prueba es positiva, la probabilidad de que

la persona esté enferma es alta (dado que son pocos los casos en que el resultado es positivo dentro de las personas que se encuentran sanas).

Sin embargo, esta prueba posee varias desventajas. Primero, no existe evidencia robusta que indique que la sensibilidad de este examen sea alta, alcanzando un rango muy variable, desde 50% hasta sobre 90%¹⁶ (FIND 2020). En algunos estudios se ha planteado una sensibilidad aproximada de 60% (Guo *et al.* 2020 y Liu *et al.* 2020), es decir, hasta un 40% de los tests que se realizan en enfermos arrojan resultados negativos. Esto ocurre porque el examen es muy susceptible a diversos factores, como las condiciones de la toma de muestra, si la persona es sintomática o no, cuántos días han pasado desde el inicio de síntomas, la cantidad de muestra tomada y la mantención de la temperatura correcta antes de ser procesada (Lippi *et al.* 2020). Según la evidencia, el test PCR tiene una mayor sensibilidad durante la primera semana desde el inicio de síntomas, la que se va reduciendo con el transcurso del tiempo. Después de la tercera semana el resultado del test de una persona contagiada será negativo (falso negativo) con una probabilidad mayor a 50% (Sethuraman 2020), por lo que un examen negativo en estos casos no descarta completamente la infección.

Una segunda desventaja es que la realización de este test genera una alta exposición de los profesionales de la salud al contagio, ya que para la toma de la muestra se necesita de un contacto cercano con la persona infectada. La tercera desventaja consiste en que se requiere de diversos implementos para su realización (cepillo flexible, medio de transporte viral, reactivos, entre otros), por lo que se vuelve logísticamente difícil procesar grandes cantidades de muestras utilizando esta técnica si no se cuenta con los recursos necesarios. Por último, una limitación adicional es que se trata de una prueba cuyo resultado puede demorar entre 1 a 8 horas (Loeffelholz y Tang 2020), acaso más, dependiendo del equipo disponible. En Chile, sumando a lo

anterior la logística del transporte de muestras, la escasez de reactivos y la saturación de laboratorios, la obtención de resultados puede demorar entre 4 a 9 días, según cálculos realizados por Arroyo *et al.* (2020) para Chile al 8 de junio.

Según la evidencia, el test PCR tiene una mayor sensibilidad durante la primera semana desde el inicio de síntomas

Adicionalmente, es importante mencionar que se están diseñando formas más sencillas y rápidas de utilizar esta técnica y que requieren de menos insumos, implementos e infraestructura para su realización (Loeffelholz y Tang 2020 y Zhang *et al.* 2020). Estas se denominan genéricamente como diagnóstico molecular en el punto de atención o POC por su sigla en inglés (*point of care*). Sin embargo, aún se encuentran en proceso de desarrollo y las que se han generado no han sido aprobadas para su uso por la OMS (OCDE 2020b), aunque recientemente han sido aprobadas por la FDA (Tromberg *et al.* 2020, FDA, 2020).

b. Pruebas que detectan los antígenos virales (proteínas) de la partícula viral

Otra forma de diagnóstico consiste en detectar la presencia de antígenos virales (proteínas) en la muestra. En el caso de la pandemia actual se denominan generalizadamente “test rápidos” y también existen en la modalidad (POC), en desarrollo. Para producir estos tests se investiga e identifica el antígeno viral que se busca detectar. Luego, se genera un marcador que sea capaz de reconocer y unirse a dicho antígeno y que, a partir de esta unión, se produzca una reacción que permita evaluar si el virus está presente. Dicha reacción puede consistir principalmente en: (i) la producción de luz (técnica de inmunofluorescencia o radioinmunoanálisis) y (ii)

¹⁶ Revisar anexo 2 para mayor detalle de sensibilidad y especificidad.

cambio de color (técnica de ensayo inmuno-enzimático o ELISA; técnica de inmunocromatografía)¹⁷, según se señala en la tabla 1.

Dentro de las ventajas de estos test está el que requieren de mínima infraestructura para ser procesados y pueden estar disponibles en cualquier centro de salud si se cuenta con los insumos necesarios. Además, los resultados se obtienen en un espacio corto de tiempo, en algunos casos en menos de 30 minutos y en 4 horas como máximo (Loeffelholz y Tang 2020).

Dentro de las ventajas de estos test está el que requieren de mínima infraestructura para ser procesados y pueden estar disponibles en cualquier centro de salud

Respecto de sus desventajas, en primer lugar, existe evidencia de que su sensibilidad es variable, con rangos entre 40% y hasta sobre el 90% (FIND 2020)¹⁸. Lo anterior puede ocurrir dado que el SRAS-CoV-2 (causante de la COVID-19) es bastante similar a otros virus de la misma familia (Cristina *et al.* 2020), lo que hace complejo identificar correctamente el antígeno (se debe buscar uno que ojalá se encuentre en este virus pero no en otros). Y en segundo lugar, existen múltiples marcas comerciales de estas pruebas, muchas de ellas en proceso de desarrollo y, si bien ya existen algunas disponibles en el mercado, su verdadera utilidad y desempeño es aún desconocido (OCDE 2020b).

Estos test aún no superan las ventajas de usar las pruebas de PCR para diagnóstico. No obstante, en

¹⁷ Estas técnicas no son exclusivas para las pruebas de antígenos, sino que también se usan en las pruebas de respuesta inmune viral, cómo se describe a continuación.

¹⁸ Revisar anexo 2 para mayor detalle de sensibilidad y especificidad.

muchos países se acepta su utilización debido a la emergencia y sus ventajas, aunque la OMS no los recomienda (OMS 2020b). Algunos países en los que se aplica son Estados Unidos, Australia y Canadá.

2.2.2 Pruebas de identificación de respuesta inmune viral

Las pruebas de respuesta inmune viral, también llamadas test de anticuerpos o test serológicos, buscan identificar inmunoglobulinas, que son anticuerpos generados por el sistema inmune de las personas como defensa ante la presencia de un virus. El cuerpo se defiende a través de la activación de distintos grupos celulares como linfocitos T y B, los que desarrollan anticuerpos. Tras unos 3 a 6 días desde la infección se desarrolla la inmunoglobulina (Ig) M, la que dura poco tiempo en la sangre, y más tardíamente y de forma más duradera, se desarrolla la inmunoglobulina G (Cristina *et al.* 2020).

La medición de esta respuesta inmune viral se realiza con las mismas técnicas que las empleadas para identificar los antígenos virales (tabla 1). En este caso, se identifica primero qué tipo de anticuerpo genera el virus en las personas y, posteriormente, se diseñan en el laboratorio marcadores que puedan unirse a estos anticuerpos. Así, al ocurrir la unión entre marcador-anticuerpo se produce alguna de las reacciones visibles mencionadas previamente, dependiendo de la técnica utilizada (inmunofluorescencia, ELISA, inmunocromatografía). A partir de estas técnicas se han generado también pruebas del estilo POC, que están en periodo de desarrollo, por lo que su desempeño es desconocido y, por tanto, no son recomendadas por la OMS (OMS, 2020a).

En cuanto a las ventajas de estas pruebas se encuentra que expone escasamente al contagio a los profesionales de la salud, y que su procesamiento es simple, rápido y de bajo costo. Respecto de las falencias que presenta este test se encuentra, en primer lugar, que la sensibilidad puede variar en un rango muy

amplio.¹⁹ Esto ocurre dado que la respuesta inmune que desarrolla una persona depende de su estado de salud y de si estuvo expuesta previamente a agentes patógenos similares (desarrollando una respuesta inmune muy similar²⁰, por lo que una persona sana podría obtener un resultado positivo (OMS 2020a)). Por otro lado, porque al igual que el test de PCR, los resultados varían según el día de toma del examen en relación a la fecha de inicio de síntomas, siendo recomendable que la prueba que mide la IgM sea tomada no antes del séptimo día de evolución de síntomas, y la prueba que mide la IgG, no antes del día catorce (Sethuraman *et al.* 2020). Si se realiza el test tempranamente, es probable que el resultado sea negativo, aun cuando la persona haya sido infectada por el virus (falso negativo) (Sethuraman *et al.* 2020).

Por otro lado, aunque estas pruebas pueden ser usadas para identificar personas que ya se están recuperando y que, por ejemplo, fueron asintomáticas durante la infección, este test no define si la persona es contagiosa o no. Por último, y al igual que los test de antígenos, existe variabilidad en el desempeño de las diversas marcas de test disponibles en el mercado (OCDE 2020b).

2.3. Resumen y algunas recomendaciones respecto al uso de test en la pandemia

Como se mencionó anteriormente, el SRAS-CoV-2 posee características que hacen posible una rápida propagación de la infección. Por lo anterior, entender las ventajas y limitaciones que tiene cada tipo de test (resumidas en la tabla 2) se vuelve sumamente relevante, ya que un pilar fundamental para la mitigación y contención de esta pandemia se basa en el testeo, tanto para el seguimiento de casos y aislamiento, como para la vigilancia de la prevalencia del virus. Con ello se posibilita, por una parte, la detección temprana y un tratamiento oportuno,

evitando casos graves y a nivel poblacional brotes de magnitud importante que puedan colapsar el sistema sanitario. Por otra parte, los tests resultan fundamentales para la evaluación de riesgo previa flexibilización de medidas.

Los test resultan fundamentales para la evaluación de riesgo previa flexibilización de medidas

Considerando entonces las ventajas y desventajas de cada tipo de test (tabla 2) y las características del virus, es que diversas entidades internacionales y académicos plantean el uso masivo y periódico de tests, complementado con otras recomendaciones, tanto para mantener la vigilancia y control sobre el virus, como para conocer la prevalencia de este en la población.

Respecto a la escala de testeo del diagnóstico (PCR), se recomiendan niveles mayores a los que se realizan actualmente en el país, los que debieran llegar a 150 exámenes de detección del virus por 100.000 habitantes. Ello implica aumentar sustancialmente el testeo, para realizar aproximadamente 30.000 exámenes diarios para Chile²¹. Respecto de la frecuencia, la OCDE (2020b) sugiere la realización de PCR cada dos semanas, prioritariamente en grupos de riesgo (adultos mayores, quienes poseen enfermedades crónicas, pacientes hospitalizados y personal de salud), para pesquisar tempranamente posibles brotes de mayor impacto en el sistema sanitario (OCDE 2020b). Adicionalmente, se plantea

¹⁹ Revisar anexo 2 para mayor detalle de sensibilidad y especificidad.

²⁰ Fenómeno conocido como reactividad cruzada.

²¹ Dicho nivel de testeo es el que plantea en la estrategia de desconfinamiento de la organización sin fines de lucro Vital Strategies. Disponible en https://preventepidemics.org/wp-content/uploads/2020/05/Annex-2_Example-of-an-alert-level-system_US_FINAL.pdf [accedido el 21 de julio de 2020]. A la vez, la que recomiendan algunos expertos. Disponible en: <https://www.vox.com/2020/5/8/21249880/coronavirus-testing-covid-reopening-economy-lockdowns-social-distancing> [accedido el 21 de julio de 2020].

TABLA 2. Resumen ventajas y desventajas de las pruebas de identificación de una parte de la partícula viral y de las pruebas de identificación de respuesta inmune.

Elemento que busca identificar	Ventajas	Desventajas
Tests de identificación de una parte de la partícula viral		
Material Genético	- Alta especificidad - Recomendado por OMS	- Sensibilidad variable (riesgo de falsos negativos) - Alta exposición profesional de salud - Laboratorios especializados - Demora en resultados
Antígenos	- Rápidos - Bajo costo - Baja exposición profesional de la salud	- Sensibilidad variable - Difíciles de desarrollar - Aún en etapa de evaluación y validación - No recomendados por OMS
Tests de identificación de respuesta inmune		
Anticuerpos	- Rápidos - Bajo costo - Baja exposición profesional de la salud	- Sensibilidad variable - Riesgo de falsos positivos (reacción cruzada) - Riesgos de falsos negativos (si se realizan tempranamente) - No descarta posibilidad de seguir siendo contagioso

NOTA: En cada uno de los tipos de test se debe recordar la presencia de las técnicas tipo point of care (POC). Entre sus ventajas: Rápidos, bajo costo, baja exposición profesional de la salud. Sus desventajas: Sensibilidad variable, desempeño aún en estudio, no recomendados por OMS (OCDE 2020b), aunque recientemente algunos han sido aprobados por FDA (Tromberg *et al.* 2020)

FUENTE: Elaboración propia a partir de OCDE (2020).

también el testeo frecuente en personas que tengan alto nivel de contacto con otras (*super spreaders* o “súper propagadores”), como son quienes trabajan en supermercados o comercios de alto tránsito, en servicios de *delivery* y en el transporte público (CDC 2020, OCDE 2020b, Burton 2020). Se sugiere también aplicar test de inmunidad a los “super propagadores” para identificar los sectores más susceptibles a contagios en caso de rebrotes (aquellos con menor prevalencia -proporción de personas que evidencia haber sido infectado por el SRAS-CoV-2).

En Chile parece relevante también fortalecer el testeo en zonas de mayor hacinamiento, por su mayor probabilidad de propagar rápidamente el virus. En particular, dichas zonas son propicias para el uso de la metodología de *pool testing* o testeo en grupo, técnica que combina las muestras de un grupo en una sola muestra y, a partir de ello, identifica si existe presencia del virus en dicho grupo a través de la técnica PCR. Esto ahorra recursos, puesto que, al aplicarse a personas que están relacionadas, permite

inmediatamente ir detectando o descartando focos. Por ejemplo, se puede identificar si en una residencia de adultos mayores hay al menos un contagiado, sin tener que procesar cada muestra por separado. Por lo anterior, la estrategia ha sido recientemente aprobada por la FDA en Estados Unidos²² y, en nuestro país, ha sido propuesta a la autoridad sanitaria por la mesa asesora COVID-19 e implementada en algunos hogares de adultos mayores por el Instituto de Sistemas Complejos de Ingeniería (ISCI)²³, mediante la técnica de PCR.

Si bien los test de PCR son los más recomendados, su efectividad como parte central de una estrategia de detección y contención de (re)brotes, depende de una toma de decisiones rápida en cuanto a aislamiento de

²² Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-first-emergency-authorization-sample-pooling-diagnostic> [accedido el 23 de julio de 2020].

²³ Disponible en: <https://isci.cl/covid19/testeo-masivo-en-hogar-de-adultos-mayores-tuvo-resultados-con-solo-30-de-pcrs-que-se-habrian-necesitado/> [accedido al 23 de julio de 2020].

casos y rastreo de contactos. A su vez, ello depende de los tiempos de análisis de resultados y de notificación al paciente, los que deben ser lo más breves posibles, dada la alta contagiosidad del virus, si lo que se busca es frenar rápidamente su propagación²⁴. Junto con el testeo, la monitorización de casos y contactos se vuelve sumamente relevante en esa tarea.

Junto con el testeo, la monitorización de casos y contactos se vuelve sumamente relevante en esa tarea.

Dado que la probabilidad de ocurrencia de falsos negativos del test PCR es aproximadamente de 40% en algunos casos (el rango de sensibilidad va de 50 a 90%), también se sugiere el testeo complementario para confirmar diagnósticos (FDA, 2020), especialmente en los casos de mayor severidad. Esto puede hacerse mediante un doble testeo con PCR (Cheng 2020), un scanner de tórax (cuya sensibilidad es mayor (Cheng 2020, Long 2020, Yan 2020)), o a través de test de anticuerpos (Cheng 2020, Cristina *et al.* 2020). Lo anterior permite tener mejor conocimiento respecto al tratamiento que se le debiera entregar al paciente, mejor evidencia acerca del real nivel de prevalencia de casos de mayor severidad y hacer seguimiento a los contactos de dichos casos.

Por otra parte, se recomienda el testeo aleatorio para estimar la prevalencia²⁵ de la infección o proporción de la población contagiada actual o previamente, tanto en determinados grupos, como se mencionó, pero también en la población total y en cada zona

²⁴ https://www.nytimes.com/2020/07/19/health/coronavirus-testing-viral-spread.html?utm_source=Global+Health+NOW+Main+List&utm_campaign=1199a241d6-EMAIL_CAMPAIGN_2020_07_20_03_11&utm_medium=email&utm_term=0_8d0d062dbd-1199a241d6-3063845

²⁵ Estimación que podría hacerse evaluando la seroprevalencia, que es la manifestación general de una enfermedad o una afección dentro de una población definida en un momento dado, medida con análisis de sangre (pruebas serológicas) (National Institute of Health 2020).

geográfica. Para ello, se recomienda una combinación de test PCR y de anticuerpos (Hung *et al.* 2020, OCDE 2020b). Entre otros, ello permite objetivar la real posibilidad de alcanzar la inmunidad de grupo en caso de existir (OCDE 2020b, Subramanian y James 2020, Pollán *et al.* 2020). Si bien la inmunidad es aún materia de estudio, existe evidencia de que podría durar alrededor de tres meses (Seow *et al.* 2020).

3. Comentarios finales

La evidencia que ha surgido en esta pandemia indica que la detección, aislamiento y seguimiento de casos, así como de sus contactos cercanos, incluyendo el adecuado tratamiento cuando corresponda, es parte esencial de una estrategia para enfrentar la enfermedad COVID-19. Para esto, las pruebas de detección del virus que la causa son fundamentales. A mayor rapidez en el diagnóstico, más oportuna es la respuesta y más rápido el tratamiento, mitigación y contención, lo que es igualmente válido para los rebrotes. Más aún, considerando que una proporción relevante de los casos son asintomáticos (42,5% según Lavezzo *et al.* 2020) y que, por ende, la única manera de saber que están (o estuvieron) infectados es aplicando pruebas. En este sentido, la constante medición de los contactos de quienes presentan síntomas e incluso la medición esporádica y aleatoria de personas asintomáticas puede ser interesante de explorar, como estrategia de vigilancia constante. Por tanto, mientras no exista una vacuna o tratamiento efectivo para la COVID-19, los tests serán parte importante de la futura convivencia con el virus.

En este trabajo se revisan los dos tipos de tests que se utilizan para la COVID-19: aquellos que buscan detectar partes de la partícula viral, principalmente mediante test de material genético tipo PCR, y los que detectan si el paciente se expuso al virus SRAS-CoV-2 (causante de la COVID-19) y generó una respuesta inmune (anticuerpos o inmunoglobulinas). El análisis de sus ventajas y desventajas concluye que no existe una prueba perfecta, puesto que los PCR podrían no estar detectando la presencia del virus en un grupo

importante de personas que sí lo tienen (sensibilidad menor que la deseada), exponen al profesional de la salud que toma la muestra al contagio, requieren de laboratorios especializados y el análisis toma un tiempo considerable. Por tanto, se han recomendado estrategias de doble testeo y de uso de exámenes complementarios cuando se busca diagnosticar presencia del virus. Hung *et al.* (2020) recomiendan la combinación de ambos tipos de tests (de inmunidad y PCR) ya que con ello se facilita un diagnóstico temprano. Ello puede ser interesante para Chile que comenzó recién en junio una estrategia amplia de detección, aislamiento y seguimiento de casos, así como de sus contactos cercanos y que, según la recomendación de los expertos es aún insuficiente, ya que para llegar al número de test recomendados por habitantes, se requiere aumentar sustancialmente el número de tests diarios. Junto con ello, se requiere minimizar el tiempo de entrega de resultados, notificación al paciente, aislamiento de los contagiados y rastreo de sus contactos.

En cuanto a la estrategia de vigilancia futura, la revisión indica que se debe enfatizar la aplicación de PCR frecuente a las poblaciones de riesgo (adultos mayores, enfermos crónicos), al personal de la salud y a los “súper propagadores” (trabajadores del comercio de alto tránsito). Asimismo, se debe monitorear constantemente a quienes hacen uso del transporte público y, en países como Chile, podría ser beneficioso realizar dicho monitoreo también en zonas de mayor hacinamiento. Tanto en el caso de estos últimos como en centros que congregan a adultos mayores, la estrategia de *pool testing* puede ser efectiva debido a su bajo costo y amplia cobertura.

Por su parte, los tests que miden la presencia de anticuerpos, varían según sea la respuesta inmune viral de cada persona, lo que depende de su estado de salud, y no aseguran que se esté detectando específicamente la respuesta inmune a este virus ni que la persona no sea contagiosa. Por lo tanto, se recomienda usar este tipo de pruebas más bien para detectar la prevalencia del virus en un grupo o

complementar el testeo mediante PCR. Esto es igualmente relevante para el caso de Chile, puesto que, si bien tiene un número alto de contagiados, se desconoce el verdadero impacto o penetración del virus en la población. Por ejemplo, en España, uno de los países más afectados por la pandemia, la prevalencia reportada en un reciente estudio es de 5% (Pollán *et al.* 2020). De todas maneras, considerando que aún estamos en medio de la pandemia, para conocer la prevalencia y su distribución a lo largo del país, se requeriría de ambos tipos de tests, para pesquisar tanto a los infectados actuales como a quienes ya se contagiaron con el virus.

Finalmente, el uso de pruebas también es importante para conocer la evolución del virus, dada su novedad y la falta de información sobre su comportamiento en el mediano y largo plazo, por ejemplo, respecto de la inmunidad. Esto permite también planificar mejor y prepararse para futuros brotes e incluso nuevas pandemias.

Referencias

- Arroyo C., E. Engel, D. Pardo *et al.* 2020. Informe sobre la situación de la pandemia covid-19 en Chile. Informe 10 de junio de 2020. Espacio Público. Disponible en: <https://www.espaciopublico.cl/wp-content/uploads/2020/06/CoVidChile1006.pdf>.
- Blackman A, A.M. Ibáñez, A. Izquierdo, *et al.* 2020. La política pública frente al Covid-19. Recomendaciones para América Latina y el Caribe. Banco Interamericano de Desarrollo. 2020.
- Burton T.M, 2020. What we know about coronavirus tests, treatments and vaccines. *The Wall Street Journal*. Disponible en: <https://www.wsj.com/articles/who-has-covid-19-what-we-know-about-tests-for-the-new-coronavirus-11585868185> [accedido el 21 de julio de 2020].
- Center for Disease and Control and Prevention (CDC). 2020. Overview of testing by SARS-CoV-2. U.S. Department of Health & Human Services. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.

- gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fhcp%2Fclinical-criteria.html [accedido al 21 de julio de 2020].
- Cerda J. y L. Cifuentes. 2010. Uso de tests diagnósticos en la práctica clínica (Parte 1). Análisis de las propiedades de un test diagnóstico. *Revista Chilena de Infectología*; 27 (3): 205-208.
- Cheng M.P., J. Papenburg, M. Desjardins *et al.* 2020. Diagnostic testing for severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2: A narrative review. *Annals of Internal Medicine*.
- Cristina S., G. Di Mauro, C. Rafaniello *et al.* 2020. SARS-Cov-2 infection: response of human immune system and possible implications for the rapid test and treatment. *International Immunopharmacology*; 106519.
- Cruz M.P., E. Santos, M.V. Cervantes, *et al.* 2020. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Revista Clínica Española*.
- Farfán B. M. J. 2015. Biología Molecular Aplicada al Diagnóstico Clínico. *Revista Médica Clínica Las Condes*; 26 (6): 788-796.
- Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). 2020. Test performance. Disponible en: <https://finddx.shinyapps.io/COVID19DxDATA/> [15 de junio 2020]
- Food and Drug Administration (FDA), 2020. EUA Authorized Serology Test Performance. Disponible en: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance> [8 de mayo 2020]
- González C. G y J. P. Castán. 2007. Capítulo 8: Pruebas diagnósticas. Concordancia. Curso de Introducción a la investigación aplicada. *SEMERGEN-Medicina de Familia*; 33 (10): 509-19.
- Gordis L. 2015. Evaluación de la validez y fiabilidad de las pruebas diagnósticas y de cribado. Gordis L. epidemiología, 5ta edición. Barcelona, ES, Elsevier.
- Guo L., L. Ren, S. Yang, *et al.* 2020. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*.
- Hung I. F. N., V.C.C. Cheng, X. Li, *et al.* 2020. SARS-CoV-2 shedding and seroconversion among passengers quarantined after disembarking a cruise ship: a case series. *The Lancet Infectious Diseases*.
- John Hopkins Bloomberg School of Public Health, 2020. What is Herd Immunity and How Can We Achieve It With COVID-19? Disponible en: <https://www.jhsph.edu/covid-19/articles/achieving-herd-immunity-with-covid19.html> [29 de mayo 2020].
- Lavezzo, E., E. Franchin, C. Ciavarella, *et al.* 2020. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Nature*, 1-1.
- Leape, J. (2020). IGC COVID-19 guidance note: containment strategies and support for vulnerable households. International Growth Center.
- Li Z., Q. Cheng, L. Feng, *et al.* 2020. Active case finding with case management: the key to tackling the COVID-19 pandemic. *The Lancet*.
- Lippi G., A.M. Simundic, y M. Plebani. 2020. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*; 58(7): 1070-1076.
- Liu R., H. Han, F. Liu, *et al.* 2020. Positive Rate of RT-PCR Detection of SARS-CoV-2 Infection in 4880 Cases From One Hospital in Wuhan, China, From Jan to Feb 2020. *Clinica Chimica Acta*; (505): 172-175.
- Loeffelholz M., y Y.W. Tang. 2020. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - The state of Art. *Emerging Microbes & Infections*; 9(1): 747-756.
- Long C., Xu H., Shen Q., *et al.* 2020. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *European Journal of Radiology*; (120): 1-6.
- Ministerio de Salud. 2020. Plan de acción coronavirus COVID-19: Reporte Diario. Disponible en: <https://www.gob.cl/coronavirus/cifrasoficiales/> [28 de julio 2020].
- National Institute of Health (NIH). 2020. El Glosario Hablado de Términos Genéticos. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary> [20 de mayo 2020].
- Nussbaumer-Streit B., V. Mayr, A.I. Dobrescu, *et al.* 2020. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; (4): 1-46.
- Organización Mundial de la Salud (OMS), 2020a. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases. Interim Gui-

- dance. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501?locale-attribute=es&> [30 de abril 2020].
- Organización Mundial de la Salud (OMS), 2020b. Disclaimer: WHO does not endorse any of the lists provided by NRAs. Disponible en: https://www.who.int/diagnostics_laboratory/200427_imdrf_collated_table_27_april_2020.pdf?ua=1 [29 de mayo 2020].
- Organización Panamericana de la Salud. 1988. Programa ampliado de inmunizaciones Programa materno infantil. Glosario. Oficina sanitaria panamericana OPS, oficina regional de la salud OMS. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/3300/Taller%20sobre%20planificacion%2C%20administracion%20y%20evaluacion%20Glosario.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [21 de julio 2020]
- Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE), 2020a. Flattening the COVID-19 peak: Containment and mitigation policies. Disponible en: <http://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/flattening-the-covid-19-peak-containment-and-mitigation-policies-e96a4226/> [30 de junio 2020].
- Organización para la Cooperación de Desarrollo Económicos (OCDE), 2020b. Testing for COVID-19: A way to lift confinement restrictions. Disponible en: https://read.oecd-ilibrary.org/view/?ref=129_129658-162d71r66u&title=Testing-for-COVID-19-A-way-to-lift-confinement-restrictions [27 de mayo 2020].
- Peak C.M., R. Kahn, Y.H. Grad, *et al.* 2020. Individual quarantine versus active monitoring of contacts for the mitigation of COVID-19: a modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*.
- Pita Fernández S. y S. Pértegas Díaz. 2003. Metodología e investigación. Pruebas diagnósticas. Sensibilidad y Especificidad. *Cuadernos Atención Primaria*; 10: 120-124.
- Pollán, M., B. Pérez-Gómez, R. Pastor-Barriuso, J. Oteo, *et al.* 2020. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *The Lancet*.
- Rockefeller Foundation. 2020. COVID-19 National Testing & Tracing Action Plan. Disponible en: <https://www.rockefellerfoundation.org/national-covid-19-testing-and-tracing-action-plan/> [22 de julio 2020]
- Seow J., C. Graham, B. Merrick, *et al.* 2020. Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*.
- Subramanian, S. V. y K. S. James. 2020. Use of demographic and health survey framework as a population surveillance strategy for COVID-19. *The Lancet Global Health*.
- Sethuraman N., Jeremiah S.S., y A. Ryo. 2020. Interpreting Diagnostic Test for SARS-CoV-2. *JAMA*; 323(22): 2249–2251.
- Sociedad Chilena de Medicina Intensiva (SOCHIMI), 2020. Encuesta Nacional sobre ocupación de unidades críticas durante la contingencia COVID-19. 27 de junio. Disponible en: <https://medicina-intensiva.cl/site/> [28 de julio 2020].
- Tapia L. 2015. "Laboratorio de Virología en la práctica clínica". *Revista Médica Clínica Las Condes*; 26(6): 744-752.
- Tromberg B.J., T. Schwetz, E.J Pérez-Stable, *et al.* 2020. Rapid Scaling Up of COVID-19 Diagnostic Testing in the United States - The NIH RADx Initiative. *The England Journal of Medicine*.
- Van Bavel J., K. Baicker, P.S Boggio, *et al.* 2020. Using social and behavioral science to support COVID-19 pandemic response. *Nature human behaviour*; (4): 460-471.
- Yan Y., Chang L., y L. Wang. 2020. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV-2 (2019-nCoV): Current status, challenges, and countermeasures. *Reviews in Medical Virology*; 30(3), 1-14.
- Zhang, J., B. Gharizadeh, D. Lu, *et al.* 2020. Navigating the Pandemic response Life Cycle: Molecular Diagnostics and Immunoassays in Context of COVID-19 Management. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*; (s.n): 1-19.

Anexo 1

Reproducibilidad y seguridad de un test

Reproducibilidad o concordancia

La reproducibilidad o concordancia es el grado en que dos o más observadores, métodos, técnicas u observaciones están de acuerdo sobre el mismo fenómeno observado (González y Castán 2007).

Seguridad

La seguridad de una prueba permite evaluar a escala individual, si existe una alta o baja probabilidad de estar frente a una persona enferma o sana al ver un resultado del test positivo o negativo, respectivamente. En la práctica clínica, cuando a un paciente se le realiza alguna prueba, el médico carece de información a priori acerca de su verdadero diagnóstico, y más bien la pregunta se plantea en sentido contrario: ante un resultado positivo (negativo) en la prueba, ¿cuál es la probabilidad de que el paciente esté realmente enfermo (sano)? (Pita Fernández y Pértegas Díaz 2003). Para ello se calculan los valores predictivos o probabilidad post prueba, con lo que se obtiene el nivel de seguridad de la prueba diagnóstica. El valor predictivo positivo (VPP) es la probabilidad de que un individuo con prueba positiva tenga la enfermedad. Corresponde a los enfermos con pruebas positivas de entre todas las pruebas positivas. El valor predictivo negativo (VPN) es la probabilidad de que un individuo con prueba negativa no tenga la enfermedad, es decir, que esté realmente sano. Corresponde a los pacientes sanos con prueba negativa entre todas las pruebas.

Según el ejemplo ilustrado en la figura 1, serían:

- VPP: $(7/8)*100 = 87,5\%$. Es decir, si el resultado del test es positivo, la probabilidad de que esté enfermo es de 87,5%.

- VPN: $(9/12)*100 = 75\%$. Es decir, si el resultado del test es negativo, la probabilidad de que esté sano es de 75%.

Estos valores se ven influenciados por condiciones externas al test mismo, por ejemplo, en relación con la prevalencia (frecuencia) de una enfermedad en una población. A menor prevalencia, es decir, menor probabilidad de tener la enfermedad antes de la prueba, menor la probabilidad de tener la enfermedad tras un resultado positivo de la misma, con lo que disminuye el VPP y aumenta la probabilidad de no tener la enfermedad, por lo que aumenta el VPN.

Anexo 2

Sensibilidad y especificidad de los principales test para detección de la presencia y la respuesta inmune al SRAS-CoV-2

La figura A1 muestra gráficamente la variabilidad que existe en la validez entre los tests producidos por distintos laboratorios para la técnica de PCR (panel A), de antígenos o proteínas (panel B) y de anticuerpos (panel C), según la recopilación de evidencia disponible realizada por Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND 2020), actualizada al 23 de julio. En cada gráfico, el eje horizontal representa el nivel de especificidad y el eje vertical, el nivel de sensibilidad. Cada punto en los gráficos representa la validez evidenciada para una marca comercial del test respectivo. El tamaño del círculo varía según el tamaño de muestra a partir del cual se realizó el estudio de cada marca.

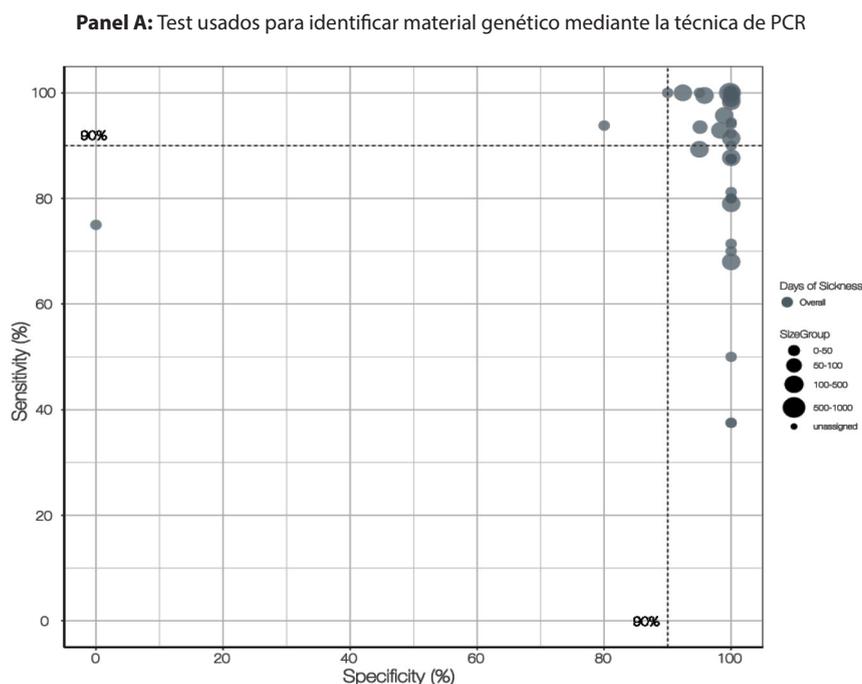
Como se evidencia en el panel A, la mayor parte de los test PCR se concentra en el área de sensibilidad y especificidad superior a 90%. Sin embargo, existen algunas marcas que, aún teniendo alta especificidad tienen un nivel de sensibilidad menor a 90%, llegando algunos a tener valores cercanos a 40%. En este último caso ello implica que una proporción

relevante de enfermos obtendrá un falso negativo en caso de usar dichas marcas.

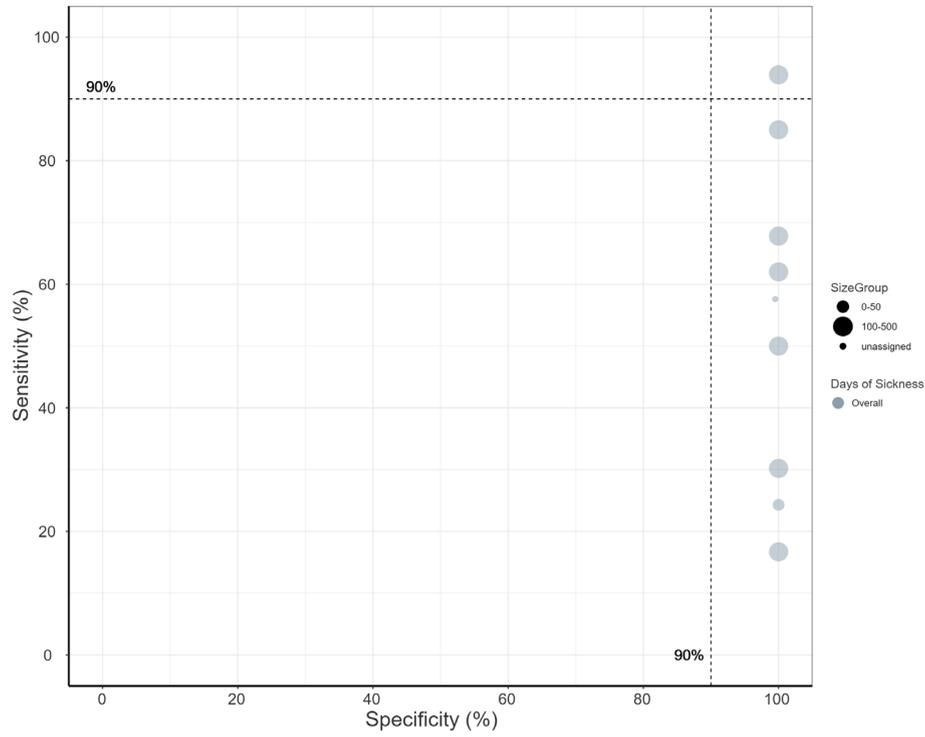
Respecto a los tests para identificar antígenos (proteínas) virales (panel B), se observa, en primer lugar, que existe una menor frecuencia de marcas. Luego, si bien todas tienen alta especificidad (en el eje horizontal superan 90%), la variabilidad en cuanto a la sensibilidad es importante, la que se distribuye de manera relativamente uniforme entre 10 y 95%.

Por último, el panel C muestra que existe una alta frecuencia de marcas comerciales distintas que producen los test para detectar anticuerpos. La gran mayoría tiene altos niveles de especificidad. En relación con la sensibilidad, una masa relevante presenta valores menores a 90%, concentrándose la mayoría entre 60 y 90%. Aún así, hay un grupo de test cuya sensibilidad es menor a 60% y especificidad menor a 90%.

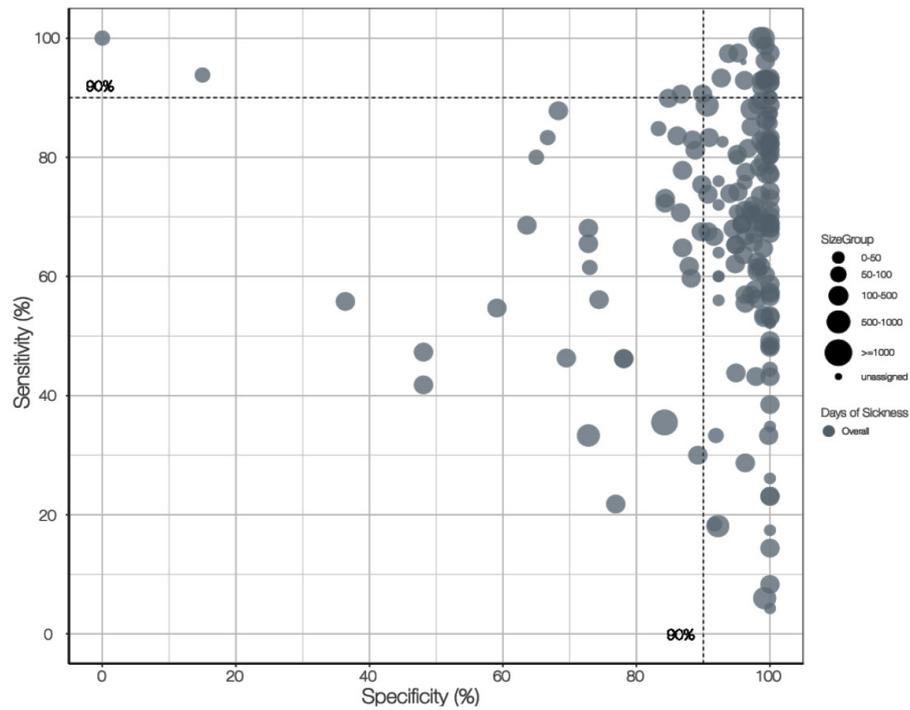
FIGURA A1: Sensibilidad y especificidad de los principales test existentes a nivel mundial para detección de la presencia y de respuesta inmune al SRAS-CoV-2



Panel B: Test usados para identificar antígenos (proteínas) virales



Panel C: Test usados para detectar anticuerpos



FUENTE: FIND (2020).