



## Carta al Editor

## Falsos positivos en la enfermedad por SARS-CoV-2



## False positives in SARS-CoV-2 disease

Sr. Editor:

Desde la descripción en enero de 2020 del nuevo coronavirus SARS-CoV-2, la detección de ácidos nucleicos, mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) se ha erigido como la herramienta de primera línea en el diagnóstico de la infección<sup>1</sup>. La obtención de muestras respiratorias procedentes de frotis nasofaríngeo profundo, esputo y otras, constituyen elementos claves en la definición de caso por este nuevo coronavirus. Además, la aplicación masiva de estos test, ha permitido trazar rutas de diseminación microbiológica en la descripción de *cluster* de casos, contribuyendo de forma notable a la contención de la diseminación de este virus con un potencial poder de contagiosidad.

Desde los primeros trabajos, quedó claro que la sensibilidad del test para la detección de la infección por SARS-CoV-2 dependía no solo de la fase de enfermedad, más probable la detección en los primeros días postinfección<sup>2</sup>, sino también, de la correcta toma de muestras. En este sentido, la realización de sucesivos test en pacientes con sospecha clínica de COVID-19 permite la mejora de la sensibilidad global de la técnica, con una reducción notable de los falsos negativos<sup>3</sup>.

Aunque la aplicación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en masa ha demostrado ser una estrategia eficaz de salud pública para la contención de la pandemia, sin embargo, la aplicación individual a sujetos asintomáticos puede conducir ocasionalmente a errores de diagnóstico, falsos positivos. La hipótesis de un resultado falso positivo en un sujeto asintomático, puede derivarse de aspectos *estadísticos*, de *laboratorio* y *viroológicos* que vamos a describir.

En relación a los *estadísticos*, el diagnóstico de las enfermedades infecciosas constituye como el resto de los diagnósticos el establecimiento de una probabilidad condicionada al resultado de una prueba (estadística bayesiana). La técnica de la PCR independientemente del formato o *kit* comercial constituye una prueba de altísima especificidad, asumiendo que esta fuera casi perfecta (99,9%) conduciría a establecer la práctica ausencia de falsos positivos. Sin embargo, la sensibilidad y la especificidad hacen referencia a las propias características del test, mientras que a los clínicos nos interesa más la interpretación de los resultados, es decir, el establecimiento de los valores predictivos positivos (VPP) y negativos. Así, para una especificidad supuesta de un test de PCR para el diagnóstico de COVID-19 del 99,9% y una sensibilidad del 70% existen diferencias importantes en el VPP según la diferente probabilidad pre-test (PPT). Así, la aplicación de una PCR a pacientes asintomáticos de bajo riesgo (por ejemplo, con una PPT del 5%) tendría un valor predictivo positivo «solo» del 77,8%, mientras que con el mismo test aplicado a contactos de riesgo asintomáticos (con PPT del 25%) tendrían un VPP superior al 96,5%. En este sentido, los test moleculares de diagnóstico basados en la

PCR se han venido aplicando en medicina, mayoritariamente en el diagnóstico de confirmación de pacientes con alta PPT. El caso de la infección por el SARS-CoV-2 constituye la primera experiencia a nivel global de la implementación de test moleculares en el control epidemiológico de una infección, y aunque el resultado puede ser dado como válido en salud pública, los resultados para casos individuales deben ser interpretados por el clínico con cautela.

Los equipos diagnósticos pueden ser otra fuente de errores. La urgencia global que está suponiendo la pandemia COVID-19 ha favorecido la aprobación por las diferentes agencias gubernamentales como la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicine Agency* (EMA) de numerosos *kits* comerciales por vías de urgencia, con evaluaciones en muestras clínicas menos exhaustivas de lo habitual, por lo que algunos autores han argumentado que la precisión en la práctica clínica real de algunos de estos *kits* podría no estar bien establecida<sup>4</sup>.

Por otro lado, la PCR permite la detección de cantidades ínfimas de RNA viral, que puede perdurar en condiciones biológicas favorables incluso durante semanas y no correlacionarse necesariamente con infección activa ni con contagiosidad. En el caso del diagnóstico de la COVID-19, esto se suma con la utilización, en algunos test diagnósticos, de genes comunes con otros coronavirus estacionales, cuya positividad podría ser interpretada erróneamente. Además, hay diferentes aspectos del comportamiento del virus que todavía se desconocen y que pueden también condicionar el diagnóstico. Desde el inicio de la segunda oleada, existe una notable controversia sobre la significación de la detección de pequeñas cantidades de alguno de los genes, en especial del gen N, de manera aislada.

Los *laboratorios* de microbiología molecular tienen unos protocolos y procedimientos de trabajo muy estrictos, para evitar entre otras cosas la contaminación por ácidos nucleicos y por amplificadores, que condicionarían la aparición de falsos positivos. La automatización del proceso mediante sistemas robotizados y la realización de controles internos del laboratorio contribuyen de forma adicional a disminuir el riesgo de contaminación. Sin embargo, estos procesos de control se pueden ver condicionados por la altísima carga laboral, que obliga en muchos casos al procesamiento de miles de muestras a la semana, y por las presiones derivadas del hecho de que, de los informes emitidos por los servicios de microbiología, dependen decisiones críticas en relación a actividades económicas, educativas y sociales de una comunidad.

Finalmente, también existen aspectos *viroológicos* que hay que considerar. Se denomina infección a la interacción entre un microorganismo y su hospedador capaz de inducir un efecto patogénico. La capacidad infectiva de un microorganismo depende de la virulencia del microorganismo (cantidad de inóculo capaz de originar una infección), pero también de factores dependientes de la inmunidad innata y adquirida. Así, la detección de RNA del COVID-19 está en pacientes sintomáticos intrínsecamente asociado a una replicación viral (viriones activos). Sin embargo, esto puede ser diferente en los sujetos asintomáticos.

El RNA del virus SARS-CoV-2 contamina superficies inertes, aguas residuales<sup>5</sup>, animales incluido mascotas, etc. Además, ha sido detectado en heces, leche materna y otros, pero no todas ellas

se han demostrado que corresponden a localizaciones de replicación viral activa. Varios trabajos recientes muestran una correlación entre la existencia de una alta carga viral determinada por una RT-PCR cuantitativa y la positividad en el cultivo viral. También se ha demostrado menor porcentaje de positividad en cultivos virales de sujetos asintomáticos que en los sintomáticos, aunque las diferencias no alcanzaron nivel de significación. Sin embargo, la utilidad de la cuantificación también tiene puntos oscuros, en cuanto que la carga vírica obtenida viene condicionada de manera decisiva por la calidad de una muestra intrínsecamente heterogénea, que puede viciar de origen la comparabilidad de los resultados.

Los clínicos debemos aprender a interpretar los resultados positivos de la PCR para el SARS-CoV-2 en sujetos asintomáticos, en función de si se encuentra en el contexto epidemiológico de contacto de riesgo, en cuyo caso deberemos implementar las medidas de aislamiento y control clínico, y aquellos sujetos asintomáticos con un resultado positivo aislado. En estos últimos es esencial una comunicación fluida con los servicios de microbiología, que nos permita, en función de las características clínicas del paciente y de los parámetros microbiológicos específicos, contemplar la posibilidad de un falso positivo, y establecer estrategias como la repetición de la PCR, la realización de una PCR que actúe sobre dianas distintas, o la obtención de pruebas no moleculares como los test de inmunodiagnóstico. La implementación de estas técnicas, puede evitar con frecuencia los retrasos en aplicaciones de intervenciones quirúrgicas, o procedimientos invasivos no demorables, que sin duda pueden constituir un severo peaje a un paciente no infectado.

## Bibliografía

1. Kumar R, Nagpal S, Kaushik S, Mendiratta S. COVID-19 diagnostic approaches: Different roads to the same destination. *Virusdisease*. 2020;97-105, <http://dx.doi.org/10.1007/s13337-020-00599-7>.
2. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;465-9, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.

3. Pardo Lledias J, Ayarza L, González-García P, Salmón González Z, Calvo Montes J, Gozalo Marguello M, et al. Repetición de las pruebas microbiológicas en la sospecha de la infección por SARS-CoV-2: utilidad de un score basado en la probabilidad clínica. *Rev Esp Quimioter*. 2020;33:410-4, <http://dx.doi.org/10.37201/req/080.2020>.
4. Chan JFW, Yip CCY, To KKW, Tang THC, Wong SCY, Leung KH, et al. Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/Hel Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens. *J Clin Microbiol*. 2020;58:e00310-20, <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00310-20>.
5. Bhowmick GD, Dhar D, Nath D, Ghangrekar MM, Banerjee R, Das S, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak: Some serious consequences with urban and rural water cycle. *Npj Clean Water*. 2020;3:32, <http://dx.doi.org/10.1038/s41545-020-0079-1>.

Javier Pardo-Lledias<sup>a</sup>, Juan Luis Muñoz-Bellido<sup>b,c</sup>  
y Moncef Belhassen-García<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, Cantabria, España

<sup>b</sup> Servicio de Microbiología y Parasitología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca, CSIC, Salamanca, España

<sup>c</sup> Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

<sup>d</sup> Servicio de Medicina Interna, Sección de Enfermedades Infecciosas, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS), Universidad de Salamanca, Salamanca, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [belhassen@usal.es](mailto:belhassen@usal.es) (M. Belhassen-García).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.12.012>

0025-7753/© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Liquen plano en una paciente tras SARS-CoV-2 tratado con lopinavir/ritonavir



### Lichen planus after SARS-CoV-2 infection treated with lopinavir/ritonavir

Sr. Editor:

El liquen plano (LP) es una dermatosis frecuente, de carácter inflamatorio, que afecta principalmente a adultos de mediana edad. Esta entidad puede involucrar a la piel, a las uñas, a las mucosas y al pelo. Clínicamente, se caracteriza por presentar pápulas planas poligonales pruriginosas de coloración violácea con distribución típicamente bilateral y simétrica. Estas lesiones tienen predilección por las áreas flexoras y sacras<sup>1</sup>.

A pesar de que el LP se considera una enfermedad idiopática, diversos factores se han postulado como desencadenantes de esta dermatosis, entre los que se pueden encontrar virus, fármacos o bacterias<sup>1</sup>.

Presentamos el caso de una mujer de 51 años sin antecedentes médicos relevantes para el proceso actual que acudió a urgencias por fiebre y malestar general tras haber sido diagnosticada de infección por SARS-CoV-2 mediante PCR. Se le realizó una analítica que mostraba una proteína C reactiva de 89,8 mg/l y un dímero D de 563 ng/dl, como alteraciones relevantes. En la radiografía de tórax se evidenciaban infiltrados parcheados bilaterales, resultando compatible con neumonía por SARS-CoV-2. En consecuencia, se ini-

ció tratamiento con lopinavir/ritonavir 200/50 mg/cada 12 h/una semana. Tres semanas después, tras la recuperación del proceso, la paciente consultó por la aparición de lesiones cutáneas muy pruriginosas.

A la exploración, 3 meses después del inicio de la clínica cutánea, evidenciamos lesiones papulosas, poligonales, violáceas y localizadas en zona lumbar, pies y manos con estructuras reticuladas blanco-amarillentas, compatibles con estrías de Wickham, en la valoración dermatoscópica. Todo ello orientaba el diagnóstico de dichas lesiones como LP. Esta sospecha se confirmó con una biopsia que mostraba hallazgos compatibles: hiperqueratosis ortoqueratósica, infiltrado linfocitario «en banda» con algunos histiocitos en dermis superficial, daño en la capa basal asociando cambios vacuolares y queratinocitos apoptóticos. La paciente respondió inicialmente a una pauta descendente de prednisona oral, no obstante, recidivó y se pautó clobetasol tópico en crema, con respuesta parcial.

El LP puede relacionarse con la infección de ciertos virus, principalmente el virus de la hepatitis C, pero incluso puede asociarse con otros no específicamente hepatótrofos como el virus de Epstein-Barr<sup>1</sup>. Se podría postular, que las reacciones hiperinflamatorias que se han descrito asociadas a la infección por SARS-CoV-2 podrían afectar al sistema retículo-endotelial y explicar así el desarrollo de lesiones tipo LP-Like<sup>2</sup>. De este modo, podríamos demostrar que en nuestra paciente el desencadenante de la clínica cutánea había sido la infección por coronavirus. No obstante, entre la bibliografía publicada sobre las manifestaciones cutáneas asociadas a la