

Sobre los testeos poblacionales para detectar anticuerpos anti-SARS-CoV-2

Testear, testear... ¿pero a quiénes, con qué tipo de test, y con qué objeto?

Aunque las estadísticas sobre casos confirmados y muertes contribuyen a monitorear la propagación de una enfermedad, no son ideales para estimar qué porcentaje de la población está infectada. Esto se obtiene con los *testeos de seroprevalencia*. Cuando se los realiza en muestras representativas de la población, estos testeos estiman las tasas de infección y el progreso de la epidemia. Sirven de guía epidemiológica, facilitan la investigación de los contactos y detectan infección, reciente o remota, en personas que tuvieron pocos o ningún síntoma.

Estas pruebas no son útiles, en cambio, para diagnosticar COVID-19 en su etapa aguda, porque solo informan la presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2. Y estos anticuerpos, en especial los de tipo IgG, son detectables en sangre recién a partir de la segunda semana del comienzo de los síntomas y podrían perdurar largo tiempo después de superada la enfermedad¹.

Una prueba serológica positiva solo indica que la persona estuvo en contacto con el virus y desarrolló anticuerpos. No se sabe aún si los anticuerpos que resultan de la infección por SARS-CoV-2 confieren protección (inmunidad) contra la reinfección. Esta protección depende de un tipo particular de anticuerpos con habilidad de neutralizar el virus e impedir su acceso a la célula. Y, si esos anticuerpos neutralizantes se producen, tampoco se sabe cuánto duran².

La información que brindan las pruebas de seroprevalencia en lugares de concentración pública, como se comenzó a hacer en cabeceras de transporte (Retiro, Once, Constitución) en la ciudad de Buenos Aires (CABA), permite estimar el porcentaje de la población ya infectada por el virus. En esos primeros testeos, el porcentaje fue

muy bajo, $\approx 0.6\%$. El kit importado que se empleó tenía sensibilidad relativamente baja $\approx 80\%$, y especificidad alta, y permitió estimar una prevalencia real de 0.8% , lo cual indica que, a fines de abril, la mayoría de la población analizada carecía de anticuerpos y era, por lo tanto, susceptible al virus (<https://www.perfil.com/noticias/actualidad/coronavirus-hicieron-400-test-rapidos-en-retiro-y-se-detecto-el-primer-positivo.html>; <https://www.infobae.com/sociedad/2020/04/23/a-partir-de-manana-se-realizaran-testeos-rapidos-de-personas-asintomaticas-en-estaciones-de-trenes-y-subtes/>).

Cuando estas pruebas se usan en poblaciones de baja prevalencia, que pueden incluir sujetos infectados asintomáticos, el resultado de una sola determinación no es suficientemente confiable para identificar el caso individual, aun cuando el kit tenga alta sensibilidad y especificidad. Por ejemplo, al usar una prueba serológica con sensibilidad 90% y especificidad 99% , en $10\,000$ sujetos, en un área en que la prevalencia real de COVID-19 sea 5% , la probabilidad de que un sujeto negativo al test no esté infectado es 98.9% (valor predictivo negativo, VPN); y la probabilidad de que quien resulte positivo esté infectado es 82.6% (valor predictivo positivo, VPP). La prevalencia hallada en el testeo será 5.5% en lugar de 5% (Tabla 1). Este testeo resulta útil para estimar la importancia de la epidemia en un momento y lugar, y para seguir su evolución, siempre que se use un reactivo con similar eficiencia diagnóstica en las siguientes determinaciones^{1,2}.

La *US Food and Drug Administration* autorizó el uso, en el contexto apremiante de la pandemia, de 18 kits serológicos para COVID-19 de tecnología ELISA o similares y kits rápidos de inmunocromatografía horizontal, del tipo del test de embarazo. La sensibilidad varía entre 88 y 100% . La especificidad varía entre 99 y 100% , y sus valores VPP (proporción de individuos positivos al test que son verdaderos positivos) entre 68 y 100% para una prevalencia de 5% ³.

TABLA 1.— Uso de un test diagnóstico con 90% sensibilidad y 99% especificidad, en una población de $10\,000$ habitantes cuya prevalencia real es 5%

	Infectados	No infectados	Total
Positivos al test	450	95	545
Negativos al test	50	9405	9455
Total	500	9500	10 000

VPP (Probabilidad de que un infectado sea positivo al test): $450/545=82.6\%$

VPN (Probabilidad de que un NO infectado sea negativo al test): $9405/9455=99.5\%$

La ANMAT informa regularmente la lista actualizada de los reactivos diagnósticos para COVID-19 autorizados en la Argentina, en la emergencia sanitaria⁴. *COVIDAR IgG* es un ELISA de alta sensibilidad y especificidad desarrollado por la Unidad Coronavirus COVID-19 del CONICET y la Fundación Instituto Leloir aprobado por ANMAT⁵. Detecta IgG anti-SARS-CoV-2 en un par de horas. Su aplicación en testeos masivos en CABA y el conurbano bonaerense permitirá conocer la seroprevalencia en poblaciones de zonas de alto riesgo y su evolución en el tiempo.

¿Qué seroprevalencia se ha hallado en las zonas del mundo más castigadas por esta pandemia?

El cantón suizo de Ginebra informaba 5160 casos de COVID-19 (10.3/1000 habitantes) y 266 muertes el 9 de mayo último. Se realizaron pruebas de seroprevalencia con un ELISA para IgG (*Euroimmun, Lubeck, Germany*) en 2766 personas, seleccionadas como representativas de la población del cantón, en cinco semanas consecutivas. El porcentaje de positividad aumentó de 6.0 a 10.6%. Esto permitió estimar la proporción de la población aún susceptible (sin anticuerpos detectados) y también la progresión de la infección⁶.

En España se realizaron dos estudios de seroprevalencia de nivel nacional; en el primero (13 de mayo), con cerca de 46 000 pruebas, el porcentaje de positivos fue 5.0% (4.7-5.4), y 5.2% (4.9-5.5) en el segundo (3 de junio). Vale decir que, en un país donde se registraron más de 290 000 casos de infección activa (6224/millón), solo un 5% de la población presentaba anticuerpos detectables⁷.

La "inmunidad de rebaño" es la protección indirecta contra la infección conferida a individuos susceptibles cuando ya existe una proporción suficientemente grande de sujetos inmunes, lo que interrumpe la cadena epidemiológica. En ninguno de los estudios de seroprevalencia efectuados en regiones de alta incidencia de COVID-19 se halló seroprevalencia elevada, lo que indica que gran parte de la población mundial sigue siendo susceptible al virus. Por lo tanto, persiste el riesgo de rebrotes y la solución sigue siendo una vacuna efectiva.

En definitiva, contamos con dos tipos de instrumentos diagnósticos que, correctamente utilizados, se complementan para el control de la pandemia: los que detectan anticuerpos en sangre (cuyo exponente nacional es el *COVIDAR IgG*) y los que detectan ARN viral en hisopados naso/orofaríngeos. Entre estos últimos, existen dos kits desarrollados en Argentina: *NEOKIT-COVID-19* emplea tecnología LAMP (*loop-mediated isothermal amplification*) y *ELA Chemstrip* emplea tecnología ELA (*easy loop amplification*), la que incluye la polimerasa de una bacteria autóctona de la Puna^{8,9}.

Las pruebas de ácidos nucleicos detectan el virus y se emplean para confirmar el diagnóstico de la enfermedad y rastrear contactos de casos confirmados, en focos decla-

rados, en comunidades de alta prevalencia, como barrios vulnerables, personal de unidades de cuidados críticos y otros grupos de alto riesgo. Esto se está realizando (junio 2020) en los operativos del plan DetectAR, en la ciudad de Buenos Aires y áreas del conurbano.

Las pruebas serológicas, en cambio, aplicadas en sitios de alto tránsito y concentración de público, permiten conocer el grado de circulación del virus en la comunidad y sirven de guía para establecer las medidas de control necesarias.

Isabel N. Kantor, Viviana Ritacco
e-mails: isabel.kantor1@gmail.com;
vivianaritacco@gmail.com

1. Kantor IN. Sobre diagnóstico, testeos y prevalencia de COVID-19. En: https://www.medicinabuenaaires.com/revistas/vol80-20/destacado/editorial_7228.pdf; consultado junio 2020.
2. Lewin Frazier S. Coronavirus antibody tests have a mathematical pitfall. *Scientific American* July 2020 Issue. En: https://www.scientificamerican.com/article/coronavirus-antibody-tests-have-a-mathematical-pitfall/?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=2426c56bed-briefing-dy-20200617&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-2426c56bed-43495765; consultado junio 2020.
3. US Food and Drug Administration. EUA Authorized Serology Test Performance. En: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance>; consultado junio 2020.
4. ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Reactivos COVID-19. En: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/reactivos-covid-19>; consultado junio 2020.
5. Investigadores argentinos logran desarrollar el primer test serológico del país para el nuevo coronavirus SARS-CoV-2. (Anuncio 6 mayo 2020) En: <https://www.conicet.gov.ar/investigadores-argentinos-logran-desarrollar-el-primer-test-serologico-del-pais-para-el-nuevo-coronavirus-sars-cov-2/>; consultado junio 2020.
6. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet* 2020; S0140-6736(20)31304-0.
7. Ministerio de Sanidad de España. Estudio ene-COVID19: primera ronda. Estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-COV-2 en España. Informe preliminar 13 de mayo de 2020. Estudio ene-COVID19: segunda ronda. Estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-COV-2 en España. Informe preliminar: 3 de junio de 2020. En: <https://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/Paginas/index.aspx>; consultado junio 2020.
8. Nuevo test diagnóstico de COVID-19 realizado en la Argentina. En: <https://www.medicinabuenaaires.com/nuevo-test-diagnostico-de-covid-19-realizado-en-la-argentina/>; consultado junio 2020.
9. Bär N. Coronavirus en la Argentina. Crean un test bien "criollo" para detectar Covid-19. En: <https://www.lanacion.com.ar/ciencia/coronavirus-argentina-crean-test-bien-criollo-detectar-nid2378973>; consultado junio 2020.