

#EstáEnTusManos

COMUNICADO 23

Confianza en las pruebas para Covid-19 Parte II: Las pruebas serológicas

Pruebas serológicas, introducción

Estas pruebas miden respuesta inmune específica contra un agente infeccioso y son ampliamente usadas en la práctica médica. Una de las maneras en que el cuerpo se defiende de los agentes infecciosos es generando unas proteínas (anticuerpos o inmunoglobulinas) que son capaces de identificar partes de un microorganismo, los anticuerpos se le unen sirviendo como marcador para que el cuerpo los elimine. Los anticuerpos son específicos para cada microorganismo (o en general para cada antígeno), así que la presencia de anticuerpos específicos indica que la persona ya tuvo el agente infeccioso como un virus y el cuerpo aprendió a reconocerlo. La idea de las pruebas serológicas es detectar la presencia de dichos anticuerpos específicos contra un agente infeccioso. Por ejemplo, si una persona quiere saber si está o estuvo infectada con el virus SARS-CoV-2, se le solicita una prueba que detecta la presencia de anticuerpos que reconocen partes de este coronavirus.

Para dicha prueba se usan moléculas de la estructura del virus, usualmente proteínas, que permite determinar la unión de estos anticuerpos específicos que se encuentra en la sangre de los individuos, específicamente en el suero (serologías). Existen múltiples técnicas para medir anticuerpos en sangre basado en su forma de detección. Las más comúnmente usadas en el laboratorio clínico son las visuales (inmunocromatografía), uso de enzimas (ELISA), y el uso de sustancias fluorescentes (inmunofluorescencia) o luminiscentes (quimioluminiscencia). Las pruebas también varían dependiendo de los tipos o clases de anticuerpos que producimos, en los humanos son denominados inmunoglobulinas A, M y G (IgA, IgM e IgG). La IgA se produce en los tejidos de superficie y es el que aparece en mayores cantidades en infecciones de mucosas, por ejemplo, los virus respiratorios como el causante de la Covid-19. La IgM es la más grande en estructura, y tiende a ser la que primero aparece y su presencia puede indicar antígenos (virus) activos. La IgG significa memoria inmunológica o exposición previa. El tipo de prueba y cuál de los anticuerpos se detecta son dos aspectos que determinan en gran medida la "sensibilidad" y la "especificidad" que tiene cada prueba, fundamentales para entender la confianza que tenemos en una prueba serológica.

La "sensibilidad" se puede definir como la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad en aquellas personas que están (o estuvieron) enfermas, mientras que la "especificidad" se refiere a la capacidad de detectar los casos negativos (los realmente sanos). Una sensibilidad del 90% significa que hay un 10% de probabilidad de falsos negativos. De cada 100 personas enfermas, 10 tendrán un resultado negativo. Una especificidad del 95% significa que hay un 5% de probabilidad de falsos positivos. Es decir, que de cada 100 personas que nunca tuvieron el virus hay cinco para los cuales la prueba arroja un resultado positivo.

¿Por qué son útiles las pruebas serológicas?

Hay dos funciones importantes de las pruebas. Una es como diagnóstico (saber si una persona está infectada o no), y la otra es para saber si una persona estuvo expuesta al agente infeccioso en algún momento. Hay enfermedades producidas por virus para las que se usa pruebas serológicas para diagnóstico de la enfermedad, pero este no es el caso de Covid-19. Para Covid-19, las pruebas serológicas sólo son recomendadas por la OMS para determinar si alguien estuvo expuesto al virus SARS-CoV-2. Y hay buenas razones. Las pruebas serológicas sólo comienzan a ser confiables después de que el cuerpo ha producido suficientes anticuerpos, lo que según este estudio tiende a ocurrir en promedio ocho días después del inicio de síntomas. En promedio cuatro días más tarde de lo que daría un diagnóstico por RT-PCR, cuatro días claves porque parece ser en parte el pico infeccioso de la enfermedad. La prueba RT-PCR, sin embargo, no puede detectar a las personas que ya tuvieron la enfermedad. Sabemos que la cantidad de asintomáticos es grande y muchas políticas de salud pública en contra de la pandemia dependen de cuántas personas han estado expuestas al virus y han desarrollado inmunidad.

Otro de los usos de las pruebas serológicas del que se ha hablado, es el denominado "pasaporte inmunológico". Si alguien ya tiene anticuerpos contra el virus, potencialmente no se volvería a infectar (por lo menos durante un tiempo) y eso es información importante. Ahora bien, como se ha mencionado mucho (por ejemplo acá) aún si una prueba es muy buena, el posible uso del pasaporte inmunológico depende de la cantidad de personas que hayan sido expuestas al virus. Si sólo el 5% de la población ha sido infectada, una prueba con una especificidad del 95% igual daría, de cada 100 personas, 5 falsos positivos además de los cinco de sí la tuvieron. Es decir que el nivel de certeza es sólo del 50%. Esto cambia dramáticamente a medida que aumenta el número de personas que tienen anticuerpos. Si el 20% de la población los ha desarrollado, de cien personas hay ochenta sanas, o sea que sólo hay cuatro falsos positivos. Y estos se combinan con los veinte que sí están enfermos. Veinticuatro personas tendrían resultados positivos, de los cuales sólo cuatro serían falsos, subiendo la confianza en el resultado de 50% a 83,7%. Pero esto sólo cuando se den dos condiciones: Que la prueba que se utiliza tenga un índice de especificidad alto (con menos del 90% se vuelve muy poco confiable), y que el número de positivos reales, el número de personas que han tenido la enfermedad y han desarrollado anticuerpos, sea una proporción mayor al 20% de la población.

Confiabledad de las pruebas serológicas

Ya en la primera semana de abril (del 2020) un grupo de investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes identificó 226 pruebas serológicas para Covid-19 en el mercado, aunque la mayoría apenas estaba empezando ensayos de validación y buscando la aprobación por las entidades regulatorias de diferentes países. Muchas de estas pruebas no eran eficientes, incluyendo varias de las que llegaron a España y al Reino Unido. Esto dio pie a que se dijera repetidamente (por ejemplo acá) que la pruebas serológicas no eran útiles y se generó una mala fama en el público general. La mayoría de estas pruebas (que son las que genéricamente se han llamado “pruebas rápidas”) usan la técnica de inmunocromatografía, un método similar al usado en muchas pruebas de embarazo, pero con muestras de sangre. En Colombia, el Invima autorizó para uso de emergencia cerca de 30 pruebas rápidas (todas inmunocromatográficas). Pero cuando estas pruebas fueron evaluadas con sueros de pacientes (colombianos) que tenían diagnóstico positivo para Covid-19 con pruebas moleculares, se descubrió una alta variabilidad en la reactividad en por lo menos ocho de las pruebas evaluadas.

Los otros métodos de pruebas serológicas (ELISA y quimioluminiscencia) parecen ser más confiables. En este artículo se evaluaron nueve pruebas que incluyen tres ELISAs y seis inmunocromatográficas en pacientes con Covid-19 severos confirmados por RT-PCR. Las ELISA tuvieron especificidades de 93%, 96% y 100% cuando fueron ensayadas en una población de 82 pacientes. Hubo dos inmunocromatográficas con especificidad menor al 90%. Aunque no es un estudio grande y se detectó mucho ruido (muchas pruebas en donde el resultado de la prueba caía en una zona gris), es claro que hay una gran variación entre los grados de confianza de las diferentes pruebas, y sugiere que para Covid-19 las pruebas ELISA tienden a ser más confiables: la mejor fue una ELISA que medía anticuerpos específicos para el dominio de unión al receptor o RBD con los mejores valores tanto de especificidad como de sensibilidad. Un segundo estudio donde evaluaron dos ELISAs y diez pruebas inmunocromatográficas en pacientes sintomáticos con RT-PCR positiva mostraron resultados muy similares en sensibilidad y especificidad, los cuales aumentaron con el tiempo de reporte de los síntomas. Igualmente, los pacientes hospitalizados en UCI presentaron mayor positividad por inmunocromatografía, pero estas pruebas presentaron más resultados falsos positivos (una especificidad más baja). Este estudio (y otros) además muestra que las pruebas serológicas son sensibles dependiendo de la presencia de síntomas y la severidad del cuadro clínico. Esto es un problema porque en general detectamos más pacientes sintomáticos que asintomáticos (por razones obvias) lo que implica que la validación de las pruebas se hace principalmente en pacientes sintomáticos. Pero si uno lo que quiere es detectar las personas que hayan tenido el virus y hayan sido asintomáticos (los sintomáticos en general ya los conocemos, ya fueron diagnosticados) se debe validar las pruebas con personas asintomáticas, lo que requiere más estudios.

Afortunadamente cada vez hay más consciencia de esto, incluso hay una página donde se están actualizando todos los estudios de pruebas serológicas. Poco a poco podremos saber cuales son las que mejor funcionan para detectar personas que hayan tenido Covid-19 y nunca lo supieron (los asintomáticos).

Saber cuánta gente ha sido infectada es información muy importante a la hora de pensar políticas públicas para el manejo de una pandemia, lo que hace que las pruebas serológicas sean muy importantes. Conocer cuales son las mejores, ojalá validadas con una cantidad importante de personas que hayan sido asintomáticas (que son las que uno busca detectar con pruebas serológicas) y tener claras las limitaciones, es fundamental para el buen uso de las pruebas serológicas.

Autores

John Mario González y Alf Onshuus
Chequeo COVID-Colombia¹

¹ Somos un grupo de profesores preocupados por las noticias en medios y redes sociales que circulan en Colombia acerca del coronavirus. Este espacio pretende explicar la solidez científica y el alcance a nuestro contexto con los estudios que sustentan algunas de los temas más importantes sobre Covid-19 que se difunden en nuestro país. Dejando de lado temas médicos especializados (como protocolos o intervenciones), el objetivo es hacer una mirada crítica a las noticias que le llegan a los ciudadanos, basados en nuestra experiencia desde las distintas disciplinas que abarca nuestra labor como investigadores y profesores.