

# Recomendaciones de la AACC para el análisis serológico de SARS-CoV-2

Esta declaración de la AACC tiene como objetivo brindar claridad y pautas sobre el análisis serológico y concientizar sobre su utilidad y limitaciones en el manejo de la pandemia de COVID-19.

Ha sido reconocido ampliamente que la pandemia sin precedentes de COVID-19 necesita análisis clínicos de laboratorio como parte de la respuesta mundial a esta crisis de salud. Para detectar el SARS-CoV-2— el virus que causa COVID-19 — en personas infectadas, la herramienta de laboratorio primaria ha sido el análisis de diagnóstico molecular. Si bien estos análisis informan a los médicos sobre las personas actualmente infectadas al detectar la presencia de material genético del SARS-CoV-2, existe también la necesidad de obtener conocimientos sobre la prevalencia del SARS-CoV-2 en el público en general. El análisis serológico, que detecta los anticuerpos específicos para el SARS-CoV-2, puede identificar a las personas que han sido infectadas y puede ser útil en las iniciativas epidemiológicas y de seguimiento de contactos. Los profesionales de laboratorios clínicos son indispensables para la evaluación, el uso y la interpretación de estos análisis clínicos y pueden ayudar a los legisladores y funcionarios de salud pública en desarrollar estrategias para restringir la pandemia.

## Utilidad del análisis serológico para COVID-19

**Los análisis serológicos son análisis de sangre que se utilizan para determinar si las personas han sido infectadas por patógenos específicos.** El sistema inmunológico reconoce a los patógenos como extraños al organismo y genera una respuesta protectora que involucra la creación de anticuerpos. La presencia o ausencia de anticuerpos específicos para el SARS-CoV-2 puede determinar si una persona ha sido infectada por el virus.

### Diagnóstico y manejo

El análisis serológico puede jugar un papel en el desarrollo de vacunas y en la identificación de pacientes recuperados que puedan donar sangre para ayudar a otras personas a combatir la infección. El análisis serológico puede resultar además en una herramienta de diagnóstico útil para aquellos pacientes que tengan una historia prolongada de síntomas de COVID-19 (más de 1 ó 2 semanas) pero que tengan un análisis molecular negativo. En estos casos, el paciente puede haber dejado de producir virus y por lo tanto puede ya no ser contagioso. **El análisis serológico puede complementar el análisis de diagnóstico basado en PCR (reacción en cadena de polimerasa) para el manejo de la infección por SARS-CoV-2.**

### Supervisión y prevalencia

El análisis serológico tiene utilidad limitada para la supervisión y la identificación de la prevalencia de la enfermedad (porcentaje de personas infectadas dentro de una población). Debe tenerse en cuenta el tiempo que se requiere para la producción de anticuerpos luego de ser infectado por el SARS-CoV-2 cuando se lo utiliza como análisis de supervisión. **Aunque el análisis serológico puede brindar ciertos conocimientos sobre el nivel de exposición al SARS-CoV-2 en nuestras comunidades, hay limitaciones en dicho uso, y los resultados de los análisis deben ser interpretados cuidadosamente.**

## Limitaciones del análisis serológico

**El análisis serológico no deberá usarse como método primario para diagnosticar una infección aguda de SARS-CoV-2 o ausencia de la misma cuando el paciente esté experimentando síntomas.** El SARS-CoV-2 puede detectarse en personas infectadas antes de detectar los anticuerpos. Mientras la investigación sobre el desarrollo de la infección por el SARS-CoV-2 continúa, ya se sabe que el sistema inmunológico requiere de cierto tiempo para producir los anticuerpos. Los análisis serológicos realizados durante las etapas tempranas de la infección serán probablemente negativos, aunque haya una infección activa presente.

**Más importante, no es claro aún si los anticuerpos producidos después de una infección por SARS-CoV-2 resultan en inmunidad protectora duradera.** La investigación para elucidar los efectos protectores de los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 y la duración de la inmunidad continúa en la actualidad.

## Efectividad del análisis de SARS-CoV-2

La efectividad del análisis serológico, como la de todo análisis de laboratorio, puede ser evaluada usando las siguientes mediciones:

### Reactividad cruzada

En forma ideal, los análisis serológicos detectan solamente los anticuerpos para el virus en particular que se está analizando, en este caso el SARS-CoV-2. Sin embargo, hay muchos virus, incluyendo otros Coronavirus, que podrían haber infectado a una persona en el pasado. Algunos análisis serológicos quizás no puedan distinguir entre anticuerpos producidos contra esos virus y anticuerpos específicos para el SARS-CoV-2. Este fenómeno se denomina reactividad cruzada y puede producir falsos positivos. Los laboratorios clínicos juegan un papel crítico en la evaluación de los análisis serológicos para proteger contra estas limitaciones y minimizar los resultados falsos positivos que puedan ser contraproducentes para las estrategias de prevención de la enfermedad.

### Sensibilidad y especificidad

La sensibilidad de un análisis se refiere a cuan frecuentemente un análisis identifica en forma correcta la presencia de anticuerpos luego de una infección (detecta los anticuerpos cuando los hay). La especificidad indica la frecuencia con la cual un análisis identifica correctamente la ausencia de anticuerpos en una persona que no ha sido infectada (no detecta erróneamente anticuerpos cuando no los hay). Un análisis que tenga una alta sensibilidad puede tener una especificidad reducida resultado en cierto grado de falsos positivos.

### Valores predictivos

Los valores predictivos positivos y negativos son dos cálculos esenciales que brindan conocimiento sobre la exactitud de los resultados positivos o negativos de un análisis dentro de la población analizada. Estos valores se basan en la sensibilidad y especificidad del análisis, pero incorporan además y dependen de la prevalencia del SARS-CoV-2 en la población.

El valor predictivo positivo (PPV por sus siglas en inglés) indica el número de casos positivos que un análisis identifica correctamente dentro del número total de casos positivos en una población dada. El valor predictivo negativo (NPV) define la detección correcta de casos negativos. El PPV aumenta con un aumento de la prevalencia de la enfermedad, mientras que el NPV disminuye cuando aumenta la prevalencia de la enfermedad.

Los análisis serológicos son fabricados por muchas compañías que reportan una amplia gama de valores de sensibilidad y especificidad. Si un análisis serológico que es 95% sensitivo y 95% específico se usa para analizar una población de 10,000 personas en la cual el 20% de las personas (2,000) tienen anticuerpos, el análisis identificará correctamente anticuerpos en 1,900 de esas 2,000 personas. Sin embargo, identificará incorrectamente anticuerpos en 400 de las 8,000 personas restantes que no tienen anticuerpos. Si ese mismo análisis se usa en una población de 10,000 personas en la cual sólo el 5% tiene anticuerpos (500

personas), el análisis identificará correctamente anticuerpos en 475 de esas 500 personas. Sin embargo, también identificará incorrectamente la presencia de anticuerpos en 475 de las 9,500 personas que no los tienen.

En la primera situación, de las 2,300 personas que tuvieron un resultado positivo, el 82% tendrá en efecto anticuerpos; mientras que en la segunda situación, de las 950 personas que tuvieron un resultado positivo, sólo la mitad tendrá los anticuerpos.

Los resultados de los análisis serológicos no deberán ser usados como la única base para decisiones clínicas o de políticas de salud pública hasta que se tenga una imagen clara de la prevalencia de la enfermedad.

## Aspectos reglamentarios

Los análisis clínicos de laboratorio están reglamentados para asegurar que brinden resultados exactos. Una cierta cantidad de análisis serológicos para anticuerpos contra el SARS-CoV-2, producidos comercialmente, han recibido Autorización para Uso de Emergencia (EUA) por parte de la FDA para uso clínico y algunos laboratorios han comenzado a utilizar estos análisis. Otros laboratorios han optado por desarrollar sus propios ensayos serológicos como análisis desarrollados en laboratorio (LDTs). **La posición de la AACC es que los laboratorios clínicos deben utilizar solamente ensayos que hayan recibido EUA de parte de la FDA, o un LDT que haya sido desarrollado y validado clínicamente por un laboratorio certificado para desarrollar análisis de alta complejidad.** Los laboratorios clínicos son responsables de validar e implementar todos los análisis, independientemente del estatus relativo al EUA de la FDA o LDT; y en este momento la AACC no apoya el uso de pruebas de serología en el hogar.

Hay un interés significativo en usar análisis de respuesta rápida en forma amplia en hospitales, clínicas y consultorios médicos, especialmente en áreas con acceso limitado a servicios médicos. En estos entornos, un análisis realizado en el punto de servicio (cerca del paciente) por personal que no sea de laboratorio requiere una designación como análisis exento (*waived*). Al 5 de mayo del 2020, no hay ningún análisis serológico para SARS-CoV-2 con EUA de la FDA que pueda ser usado en un entorno exento. En este momento, todos los análisis de respuesta rápida deben realizarse en el entorno de complejidad moderada o alta de un laboratorio clínico certificado.

**En resumen,** el análisis serológico complementa el análisis molecular de diagnóstico para manejar la pandemia de COVID-19. Puede jugar un papel importante para evaluar la prevalencia de la enfermedad y puede apoyar medidas epidemiológicas tales como el seguimiento de contactos mientras continúan las investigaciones para terapias y vacunas antivirales. **Aunque hay varios análisis serológicos ingresando en el mercado, la exactitud, confiabilidad e interpretación de los mismos deben ser evaluadas por los profesionales de medicina de laboratorio antes de que dichos análisis puedan usarse en forma efectiva.** La FDA continúa adaptando sus pautas en base a la experiencia adquirida en el mundo real y a los datos obtenidos día a día para balancear los riesgos y beneficios de otorgar autorización a los análisis. La AACC felicita a la FDA por su continua diligencia para responsabilizar a los fabricantes de los análisis que ellos producen y de sus prácticas de marketing.

Nuestros conocimientos sobre COVID-19 y los análisis usados para detectar y manejar la infección aumentarán a medida que las comunidades globales científicas y clínicas trabajen mancomunadamente para entender este nuevo virus. Los profesionales de laboratorio juegan un papel indispensable para desarrollar y realizar análisis de diagnóstico y serológicos y para brindar pautas para su uso e interpretación apropiados.

La AACC apoya los esfuerzos para expandir los análisis en una manera basada en evidencia a medida que esta pandemia continúa su desarrollo. La asociación aboga a favor del rigor para implementar los análisis serológicos para brindar un mejor cuidado al paciente por medio de medicina de laboratorio.