



¿LAS PRUEBAS QUE DETECTAN ANTICUERPOS PARA EL NUEVO CORONAVIRUS REALMENTE CAMBIARÁN TODO?

Considerados como la salida de la sociedad de los bloqueos generalizados, los científicos dicen que aún se desconoce el verdadero potencial de estas pruebas.

Nature. Smriti Mallapaty -18 de abril de 2020.

doi: 10.1038/d41586-020-01115-z

Las pruebas de anticuerpos han capturado la atención del mundo por su potencial para ayudar a que la vida vuelva a la normalidad, al revelar quién ha estado expuesto y ahora podría ser inmune al nuevo coronavirus. Docenas de compañías de biotecnología y laboratorios de investigación, se han apresurado a producir análisis bioquímicos para uso en sangre. Los gobiernos de todo el mundo han comprado miles de equipos, con la esperanza de poder orientar las decisiones sobre cuándo relajar las medidas de distanciamiento social y hacer que las personas vuelvan a trabajar. Algunos incluso han sugerido que las pruebas podrían usarse como un "pasaporte de inmunidad", otorgando al propietario la autorización para interactuar nuevamente con los demás. Muchos científicos comparten este entusiasmo. El objetivo inmediato, es tener una prueba que pueda decirle a la atención médica y a otros trabajadores esenciales si todavía están en riesgo de infección, dice David Smith, un virólogo clínico de la Universidad de Australia Occidental en Perth. En el futuro, también podrían evaluar si los candidatos a vacunas, dan inmunidad a las personas. Pero como con la mayoría de las nuevas tecnologías, hay indicios de que las promesas de las pruebas de anticuerpos para COVID-19 se han sobrevendido y sus desafíos se han subestimado. Los equipos han inundado el mercado, pero la mayoría, no son lo suficientemente precisos como para confirmar si una persona ha estado expuesta al virus. No está suficientemente probado si las pruebas son confiables o si nos pueden indicar si alguien es inmune a la reinfección. Pasará un tiempo antes de que los equipos sean tan útiles como se esperaba, "Los países todavía están reuniendo pruebas".

El gobierno del Reino Unido se enteró de esto, de la manera difícil después de que ordenó 3.5 millones de pruebas de varias compañías a fines de marzo, solo para descubrir más tarde que ninguna de estas pruebas funcionaba lo suficientemente bien. "Ninguna prueba es mejor que una mala prueba", dice Michael Busch, director del Instituto de Investigación Vitalant en San Francisco. Los investigadores de todo el mundo también están utilizando pruebas de anticuerpos para estimar el alcance de las infecciones por coronavirus a nivel de la población, lo cual es extremadamente valioso dado que muchos lugares no están haciendo suficientes pruebas estándar, y las personas con síntomas leves o

sin síntomas, probablemente no se detectarán oficialmente. Existen pruebas que evalúan una parte de la población y luego la utilizan para estimar infecciones entre la comunidad en general. Más de una docena de grupos en todo el mundo están haciendo estos estudios.

INUNDACIÓN DE PRUEBAS

Cuando un virus invade el cuerpo, el sistema inmunitario produce anticuerpos para combatirlo. Los equipos detectan la presencia de anticuerpos utilizando componentes del virus, conocidos como antígenos. Las pruebas generalmente se dividen en dos categorías: pruebas de laboratorio que deben ser procesadas por personal capacitado y demorar alrededor de un día en tener el resultado, y pruebas deslocalizadas que brindan resultados rápidos e in situ dentro de 15 minutos a media hora. Varias compañías, incluyendo Premier Biotech en los Estados Unidos y Autobio Diagnostics con sede en China, ofrecen equipos deslocalizados, diseñados para ser utilizados por profesionales de la salud para verificar si una persona ha tenido el virus, pero algunas compañías los comercializan para uso personal en forma domiciliaria. Las pruebas no detectan el virus en sí, por lo que tienen un uso limitado para diagnosticar infecciones activas, dicen las agencias de salud. Pero en algunos países, como los Estados Unidos y Australia, las pruebas se están utilizando en algunos casos para diagnosticar a las personas que sospechan infectadas de COVID-19, pero que dan negativo en una prueba de PCR estándar. Un estudio realizado por investigadores del Shenzhen Third People's Hospital en China (1), encontró que las pruebas de PCR no siempre diagnosticaban a los pacientes infectados con el virus. Los primeros estudios en personas que se han recuperado de COVID-19 han detectado tres tipos de anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2, y los fabricantes e institutos de investigación han desarrollado pruebas que se dirigen a estos anticuerpos. Por ejemplo, la empresa biofarmacéutica alemana EUROIMMUN ha desarrollado una prueba que detecta la inmunoglobulina G e inmunoglobulina A específicas del SARS-CoV-2. Debido a la emergencia en curso, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) ha flexibilizado las reglas que rigen el uso de tales pruebas. Ha autorizado su uso en laboratorios y por trabajadores de la salud para diagnosticar la infección activa por COVID-19, con el descargo de responsabilidad de que no han sido revisados por la FDA y que los resultados no deben usarse como la única base para confirmar que alguien tiene la enfermedad. Australia también ha introducido autorizaciones de emergencia similares.

Estas medidas son apropiadas dada la situación de pandemia. Las pruebas de anticuerpos en personas que podrían estar infectadas activamente, pueden ser una parte importante del manejo de pacientes en los hospitales y el rastreo de contactos, aunque los resultados deben interpretarse con cautela.

PRUEBA LAS PRUEBAS

Sin embargo, un problema es que la mayoría de los equipos no se han sometido a pruebas rigurosas para garantizar que sean confiables. Durante una reunión en el Comité Selecto de Ciencia y Tecnología de la Cámara de los Comunes del Parlamento del Reino Unido el 8 de abril, Kathy Hall, directora de la estrategia de pruebas para COVID-19, dijo que ningún país parecía tener una prueba de anticuerpos validada que pueda determinar con precisión si un individuo ha tenido COVID-19. Los equipos deben probarse en grandes grupos de personas para verificar su precisión: cientos de personas que han tenido COVID-19 y cientos de personas que no lo han hecho, dice Peter Collignon, médico y microbiólogo de laboratorio de la Universidad Nacional de Australia en Canberra. Pero hasta ahora, la mayoría de las evaluaciones de prueba, han involucrado solo a algunas decenas de personas porque se han desarrollado rápidamente. Parece que muchas pruebas disponibles ahora no son lo suficientemente precisas para identificar a las personas que han tenido la enfermedad, no está clara la sensibilidad, ni la especificidad de una prueba. Una prueba con calidad debería alcanzar el 99% o

más de sensibilidad y especificidad, agrega Collignon. Eso significa que las pruebas deben mostrar solo 1 falso positivo y 1 falso negativo por cada 100 resultados verdaderos positivos y verdaderos negativos. Pero algunas pruebas de anticuerpos comerciales han registrado especificidades tan bajas como 40% en etapa temprana de la infección. En un análisis de nueve pruebas comerciales disponibles en Dinamarca (2), tres pruebas de laboratorio tenían sensibilidades que oscilaban entre el 67 y el 93% y especificidades del 93 al 100%. En el mismo estudio, cinco de las seis pruebas deslocalizadas tenían sensibilidades que oscilaban entre el 80 y el 93% y la especificidad del 80 al 100%, pero algunos equipos se habían probado en menos de 30 personas. Las pruebas se suspendieron para uno de los equipos. En general, la sensibilidad de todas las pruebas mejoró con el tiempo, con la mayor sensibilidad registrada dos semanas después de que aparecieron los primeros síntomas. Algunas de estas pruebas también se están utilizando para evaluar a personas en otros países, incluidos Alemania y Australia. Las pruebas deslocalizadas son incluso menos confiables que las pruebas que la RT-PCR. Esto se debe a que usan una muestra de sangre más pequeña, generalmente de un pinchazo en el dedo, y se llevan a cabo en un entorno menos controlado, lo que puede afectar su rendimiento. Deben usarse con precaución. La OMS recomienda que las pruebas deslocalizadas solo se utilicen para la investigación. Sin pruebas confiables, "podemos terminar haciendo más daño que bien", dice Collignon.

EL TIEMPO ES CRÍTICO

Una incógnita que afecta a ambos tipos de prueba es la interacción entre el tiempo y la precisión. Si una prueba se realiza demasiado pronto después de que una persona se infecta y el cuerpo no ha tenido tiempo de desarrollar los anticuerpos para los que la prueba está diseñada para detectar, podría pasar por alto una infección. Pero los científicos aún no saben lo suficiente sobre el momento de las respuestas inmunes del cuerpo al SARS-CoV-2, para decir exactamente cuándo se desarrollan anticuerpos específicos. Por el contrario, los falsos positivos surgen si una prueba usa un antígeno que no solo se dirige a los anticuerpos producidos para combatir el SARS-CoV-2, sino que también recoge anticuerpos para otro patógeno. Un análisis de la prueba de anticuerpos de EUROIMMUN (3) encontró que aunque detectó anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en tres personas con COVID-19, arrojó un resultado positivo para dos personas con otro coronavirus. Resolver todos estos problemas lleva tiempo e implica prueba y error, dice Collignon. Tomó varios años desarrollar pruebas de anticuerpos para el VIH con más del 99% de especificidad. La infección no es igual a la inmunidad.

Otra gran pregunta que rodea las pruebas de anticuerpos, es el grado en que la infección con un patógeno confiere inmunidad a la reinfección. Para tener inmunidad protectora, el cuerpo necesita producir un cierto tipo de anticuerpo, llamado anticuerpo neutralizante, que evita que el virus ingrese a las células.

INFECCIÓN NO ES IGUAL QUE INMUNIDAD

Otra gran pregunta que rodea las pruebas de anticuerpos, es el grado en que la infección con un patógeno confiere inmunidad a la reinfección. Para tener inmunidad protectora, el cuerpo necesita producir un cierto tipo de anticuerpo, llamado anticuerpo neutralizante, que evita que el virus ingrese a las células. Pero no está claro si todas las personas que han tenido COVID-19 desarrollan estos anticuerpos. Un análisis no publicado de 175 personas en China (4) que se habían recuperado de COVID-19 y tenían síntomas leves, informó que 10 individuos no produjeron anticuerpos neutralizantes detectables, a pesar de que algunos tenían altos niveles de anticuerpos de unión. Estas personas habían sido infectadas, pero no está claro si tienen inmunidad protectora, dice Wu Fan, un microbiólogo de la Universidad de Fudan en Shanghai, China, que dirigió el estudio. "La situación de los pacientes es muy complicada", dice Fan. Hasta ahora, los investigadores dicen que no han visto

ninguna evidencia de que las personas puedan reinfectarse con el virus. Los macacos Rhesus infectados con SARS-CoV-2 no pudieron reinfectarse en menos de un mes después de la infección inicial, según un estudio no revisado realizado por investigadores del Peking Union Medical College en Beijing (5). "Debemos suponer que una vez que se ha infectado, su probabilidad de contraer una segunda infección dos o tres meses después es baja", dice Collignon. Pero no se sabe cuánto durará esa inmunidad protectora. Incluso si queda claro que la mayoría de las personas desarrollan anticuerpos neutralizantes, la mayoría de las pruebas actualmente no los detectan. Las pruebas que sí son más complejas de desarrollar y no están ampliamente disponibles. El hecho de que la mayoría de las pruebas de anticuerpos no puedan detectar anticuerpos neutralizantes también es relevante porque algunos políticos están impulsando la idea de que estas pruebas, se usen para eliminar a aquellos con infecciones de COVID-19 pasadas para interactuar nuevamente con otras personas, un llamado pasaporte de inmunidad. Los investigadores están tratando de determinar si los anticuerpos detectados por los equipos actuales, pueden actuar como un intermediario para la inmunidad protectora. Otro factor que complica los pasaportes de inmunidad, es que las pruebas de anticuerpos no pueden descartar que una persona ya no sea infecciosa. Un estudio publicado en Nature (6) este mes, encontró que el ARN viral disminuye lentamente después de que se detectan anticuerpos en la sangre. La presencia de ARN viral podría significar que la persona aún está eliminando virus infecciosos. A pesar de estos desafíos, una vez que las pruebas de anticuerpos confiables estén disponibles, podrían ser importantes para comprender qué grupos de personas han sido infectadas y cómo detener la propagación. Incluso podrían usarse para diagnosticar infecciones activas cuando las pruebas de PCR fallan.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Zhao, J. Clin. Infect. Dis. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344> (2020).
- 2-Lassaunière, R. et al. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20056325> (2020).
- 3-Okba, N. M. A. Emerg. Infect. Dis. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200841> (2020).
- 4-Wu, F. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365> (2020).
- 5-Bao, L. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.990226> (2020).
- 6-Wölfel, R. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x> (2020).