

Evaluación de los niveles de anticuerpos para COVID-19 en pacientes que concurren a un laboratorio de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

► Lucía Pannelli^{1a}, Silvina Sebastián^{1b}, Cecilia Ghisolfi^{1b}, María Laura Strada^{1c*}

¹ Bioquímica.

^a Residencia Bioquímica Laboratorio Stamboulían.

^b Departamento de Calidad Laboratorio Stamboulían.

^c Unidad Inmunoserología Laboratorio Stamboulían. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

* Autora para correspondencia

Resumen

A fines de 2019 se describieron en China los primeros casos de neumonía asociada a SARS-CoV-2. La OMS la llamó COVID-19 y declaró emergencia sanitaria internacional en enero de 2020, ante la rápida diseminación de la infección a nivel mundial. En la Argentina los primeros casos se detectaron en marzo de 2020 y casi inmediatamente comenzaron a utilizarse métodos directos para detección de SARS-CoV-2 (RT PCR, LAMP, entre otros). Los métodos para detección de anticuerpos fueron aprobados posteriormente y no son de elección para realizar el diagnóstico de la enfermedad. En este laboratorio estos últimos comenzaron a utilizarse durante la primera ola de COVID-19 y con estos datos se realizó un estudio observacional retrospectivo de una serie de pacientes con resultados de anticuerpos IgG positivos. Se calculó la tasa de notificación al Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino (SISA) y se evaluaron los niveles de anticuerpos, agrupándolos de acuerdo a: si estaban notificados y si tenían resultado de RT PCR/LAMP, los síntomas presentados y el tiempo transcurrido post RT PCR/LAMP. No fue posible demostrar diferencias entre los pacientes con RT PCR/LAMP detectable y no detectable, tampoco con el tipo de síntomas declarados ni con respecto a los días transcurridos posinfección. Sin embargo, se observó que existía una diferencia significativa entre el grupo de pacientes notificados y no notificados y una alta tasa de pacientes con anticuerpos positivos que no fueron declarados en SISA, por lo que su detección podría considerarse como marcador subrogante de contacto cuando no fuera posible arribar al diagnóstico por métodos moleculares.

Palabras clave: SARS-CoV-2; Métodos serológicos; Niveles de anticuerpos; IgG; Argentina; Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino

Evaluation of antibody levels for COVID-19 patients who attended a laboratory in Buenos Aires city

Abstract

At the end of 2019 the first cases of SARS-CoV-2-associated pneumonia were reported in China. Consequently, the World Health Organization (WHO) named it COVID-19 and in January 2020, it declared the international health emergency due to the worldwide rapid spread of the infection. The first cases in Argentina were detected in early March 2020. Molecular tests like RT PCR and LAMP were immediately used. Serological tests for antibody detection were approved a few months later; however, these are still not the preferred

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

diagnostic method for the disease. In our laboratory, the latter began to be used during the first wave of COVID-19. With the results obtained in that moment, an observational retrospective study in a cohort of patients who came voluntarily to test for SARS-CoV-2 IgG antibodies and whose results were positive was performed. The notification rate to the Argentine Integrated System for Health Information (SISA for its acronym in Spanish) was calculated and antibody levels were evaluated, clustering them according to the following facts: if the event had been notified to the SISA and if they had a previous RT PCR/LAMP result, the symptoms experienced by these patients and the time elapsed between RT PCR/LAMP and antibody test results. It was not possible to demonstrate differences between patients with detectable and undetectable RT PCR/LAMP, neither with the type of declared symptoms nor with respect to the days elapsed post-infection. However, it was found that there was a significant difference between notified and non-notified patients, and a high rate of non-notified patients with positive antibodies. Therefore, antibodies level might be considered as a surrogate marker of SARS-CoV-2 contact when a diagnosis through molecular methods is not available.

Keywords: SARS-CoV-2; Serologic test; Antibody levels; IgG; Argentina; Argentine Integrated System for Health Information

Avaliação dos níveis de anticorpos para COVID-19 em pacientes que concorreram a um laboratório da Cidade Autônoma de Buenos Aires

Resumo

No final de 2019 foram reportados na China os primeiros casos de pneumonia associados a SARS-CoV-2. A Organização Mundial da Saúde (OMS) chamou-a de COVID-19 e declarou emergência sanitária internacional em janeiro de 2020, frente à rápida disseminação da infecção em nível mundial. Na Argentina os primeiros casos foram detectados no início de março de 2020 e de forma quase imediata, começaram a ser utilizados métodos diretos para detectar SARS-CoV-2 (RT PCR, LAMP, entre outros). Os métodos para detectar anticorpos foram posteriormente aprovados e não são de eleição para realizar o diagnóstico da doença. Em nosso laboratório, a utilização destes últimos começou durante a primeira onda de COVID-19 e com os resultados obtidos nesse momento foi realizado um estudo observacional retrospectivo de uma série de pacientes com resultados de anticorpos IgG positivos. Foi calculada a taxa de notificação ao Sistema Integrado de Informação em Saúde da Argentina (SISA) e foram avaliados os níveis de anticorpos agrupando-os de acordo a: se estavam notificados e se eles tinham resultado de RT PCR/LAMP, os sintomas apresentados e o tempo decorrido pós RT PCR/LAMP. Não foi possível demonstrar diferenças entre pacientes com RT PCR/LAMP detectável e não detectável, nem com o tipo de sintomas declarados nem com relação aos dias decorridos após a infecção. No entanto, verificou-se que existia uma diferença significativa entre o grupo de pacientes notificados e não notificados, e uma alta taxa de pacientes com anticorpos positivos que não foram declarados no SISA, portanto, sua detecção poderia ser considerada como um marcador substituto de contato quando não fosse possível chegar ao diagnóstico por métodos moleculares.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; Teste sorológico; Níveis de anticorpos; IgG; Argentina; Sistema Integrado de Informação em Saúde da Argentina

Introducción

En diciembre de 2019 se describieron en Wuhan (provincia de Hubei, China) varios casos de neumonía de etiología desconocida, algunos de ellos de evolución fatal, que fueron relacionados con la venta y consumo de animales exóticos en un mercado de dicha ciudad (1) (2). El 9 de enero de 2020, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de China identificó que el agente etiológico pertenecía a la familia de los coronavirus, dos de los cuales han producido pandemias en las décadas pasadas (SARS y MERS) (1) (2) (3). Es por esto que la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo llamó 2019-nCoV (actualmente SARS-CoV-2:

síndrome respiratorio agudo severo producido por coronavirus 2) y, posteriormente, COVID-19 a la neumonía asociada (4). Dada la rápida diseminación de la enfermedad, y luego de notificarse los primeros casos de neumonía asociada a SARS-CoV-2, el 30 de enero de 2020 la OMS declaró la emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) (5) y pandemia el 11 de marzo del mismo año.

En la Argentina se publicaron las medidas de vigilancia para la COVID-19 por primera vez en la semana epidemiológica 10, en el Boletín Integrado de Vigilancia del Ministerio de Salud (MSAL), de manera de identificar de forma temprana casos sospechosos y adoptar las medidas de aislamiento y prevención sanitaria para evi-

tar la propagación de la enfermedad. Hasta el 6 de marzo de 2020 se habían identificado 8 casos de COVID-19 en pacientes con antecedente de viajes internacionales (6).

Desde los primeros casos identificados y hasta la actualidad, la OMS estableció que el diagnóstico de COVID-19 se debía realizar a través de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAATs) basadas en la detección del genoma viral en muestras del tracto respiratorio superior y/o inferior. Las más utilizadas en la Argentina son RT PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa) y LAMP (amplificación isotérmica) (7) (8) (9).

Mediante los métodos moleculares se han descripto entre 20 y 30% de resultados falsamente negativos en muestras del tracto respiratorio superior que podían estar asociados a diferentes factores como la toma de muestra (tipo de muestra, almacenamiento y transporte), tiempo de evolución y gravedad de los síntomas, grado de multiplicación o *clearance* viral. Por otro lado, se pueden observar resultados falsamente positivos, en especial en muestras del tracto respiratorio inferior, no necesariamente asociados a una replicación viral activa (9) (10). En esto se basa la importancia de que el resultado de los *tests* debe ser interpretado en el contexto clínico y epidemiológico del paciente.

Los *tests* serológicos o de detección de anticuerpos (Ac) para SARS-CoV-2 comenzaron a difundirse luego de que la FDA (*Food and Drug Administration* de los EE.UU.) emitió en marzo de 2020 una política regulatoria para permitir a los desarrolladores de los mismos su comercialización luego de realizar las correspondientes evaluaciones para asegurar su exactitud y confiabilidad (11) (12). En la Argentina, el 21 de abril de 2020 la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) publicó el primer listado de reactivos para detección de anticuerpos (Ac) aceptados para su uso en el laboratorio (13).

Desde su aparición y hasta la actualidad se discute la utilidad de los *tests* para detección de Ac (14). Si bien no pueden utilizarse como marcadores de infección activa por sus limitaciones, ya que los Ac comienzan a desarrollarse al producirse la infección y no es posible detectarlos hasta una a dos semanas luego del inicio de los síntomas, se reconoce su utilidad en diversas situaciones: a) en pacientes que han desarrollado síntomas compatibles con COVID-19 y que por medio de métodos moleculares no fue posible arribar al diagnóstico, b) como diagnóstico retrospectivo en individuos en los que no ha sido posible realizar el diagnóstico por haber sido asintomáticos o con síntomas leves, c) como marcador de resolución de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes que no negativizan los resultados de los *tests* moleculares, d) para evaluar la evolución de la pandemia en la población mediante estudios de seroprevalencia, e) como diagnóstico tardío en pediatría en pacientes con síndromes inflamatorios multisistémicos

y f) para posibles candidatos a la donación de plasma de convalecientes (8) (10) (15).

Se han desarrollado diversos inmunoensayos automatizados y enzimoensayos (ELISA) manuales para la detección de Ac IgG, IgM, IgA y/o totales dirigidos hacia diferentes proteínas del virus. Los que dosan Ac de isotipo IgM y/o IgA son útiles en la primera fase de la infección, ya que sólo son detectables por pocas semanas, mientras que los que dosan IgG pueden utilizarse para conocer la cinética de la respuesta inmune a lo largo del tiempo (15), aunque su persistencia sigue siendo ampliamente discutida (16) (17) (18) (19). Los formatos más utilizados en este medio son los que dosan Ac dirigidos hacia la proteína S (proteína de la espícula o "*spike*"), hacia la proteína N (nucleocápside) o hacia el dominio de unión al receptor (RBD, por sus siglas en inglés), ubicado en la subunidad S1 de la proteína S, el cual se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 o al receptor viral en células humanas, llamado S1-RBD.

El objetivo de este trabajo fue evaluar en una población de pacientes con resultados positivos de Ac para COVID-19, la tasa de notificación al Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino (SISA), la diferencia entre los niveles de anticuerpos IgG de los pacientes notificados y no notificados, entre los pacientes con RT PCR y/o LAMP detectable y no detectable, de acuerdo con el tipo de síntomas declarados y con respecto a los días transcurridos posinfección.

Materiales y Métodos

Población estudiada

Se realizó un estudio observacional retrospectivo donde se evaluó un total de 1005 pacientes (rango etario: 1-96; mediana: 46 años) que concurrieron a este laboratorio entre el 1 de agosto y el 30 de septiembre de 2020 con solicitud de Ac IgG para SARS-CoV-2 y cuyos resultados fueron positivos. Los pacientes provenían del Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA). Se seleccionó ese rango de fechas ya que coincidía con el aumento exponencial de casos que comenzó a observarse en el AMBA a partir de mayo de 2020 durante la primera ola de la pandemia (20) (21) y aún no se estaba llevando a cabo la inmunización activa mediante vacunación.

A través de la consulta en SISA (ver más abajo) se evaluó:

- Si estos pacientes estaban notificados.
- Si tenían resultados previos informados por algún método para detección directa del virus por RT PCR y/o LAMP.
- Si tenían síntomas registrados en el momento de la denuncia del caso (de acuerdo a la definición de caso sospechoso) (22) y cuáles fueron.
- Si se constató la existencia de comorbilidades.

Método de detección de anticuerpos IgG para SARS-CoV-2

Las muestras de suero de los pacientes estudiados, obtenidas por punción venosa, fueron analizadas por el inmunoensayo VIDAS® SARS-CoV-2 IgG (bioMérieux, Marcy, Francia). Este método dosa Ac dirigidos a S1-RBD. El principio de la determinación combina un método inmunoenzimático de tipo *sandwich* en dos etapas con una detección final por fluorescencia (ELFA). La intensidad de la señal de fluorescencia es directamente proporcional al nivel de Ac presentes en la muestra (23). Los resultados se expresan en relación de positividad o índice respecto del valor de corte o *cut off* (CO). Los resultados se interpretan como:

- Positivo: todo resultado cuyo índice sea mayor o igual a 1 (CO).
- Negativo: todo resultado cuyo índice sea menor que 1 (CO).

Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino (SISA)

Ésta es una plataforma oficial que permite unificar y centralizar la información sanitaria de la Argentina y permite que la misma esté disponible para los equipos de salud. Dentro de ésta se encuentra el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS), donde los equipos de salud notifican las enfermedades transmisibles y no transmisibles, algunas de ellas de denuncia obligatoria.

A partir de la detección de los primeros casos en la Argentina se incluyó la COVID-19 al listado de enfermedades de notificación obligatoria. En este sentido, la vigilancia epidemiológica permite alertar en forma temprana ante la detección de casos sospechosos y confirmados de COVID-19, de modo de facilitar la toma de medidas de contención para la propagación de la enfermedad (22) (24).

Análisis realizado

Se calculó la tasa de pacientes con Ac IgG positivos (índice ≥ 1) que no habían sido informados al SISA como casos sospechosos y/o confirmados de COVID-19 y se evaluó si existía diferencia significativa en los títulos de Ac respecto de los pacientes notificados. Además del total de los pacientes notificados se determinó la distribución de acuerdo a los resultados de RT PCR/LAMP y/o clasificación por criterio clínico (sin el resultado de métodos directos).

- a) De los pacientes declarados en SISA, se determinó el porcentaje que presentaba un resultado detectable (clasificados como “caso confirmado”) y no detectable (clasificados como “caso descartado”) por RT PCR o LAMP y se evaluó si existía diferencia significativa en los niveles de Ac entre los dos grupos.

- b) En el grupo de pacientes para los que fueron declarados los síntomas en el SISA se evaluó si existía correlación de los niveles de Ac producidos y el tipo y gravedad de los síntomas. Los síntomas se agruparon de la siguiente manera:

- Grupo A: presentan síntomas leves, respiratorios altos, anosmia/disgeusia y/o síntomas gastrointestinales.
- Grupo B: presentan síntomas respiratorios bajos, neumonía, comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes, asma, insuficiencia renal crónica, obesidad) y/o criterio de internación (25).

- c) Para los pacientes cuyos resultados por método directo (RT PCR o LAMP) fueron detectables, se evaluaron los niveles de Ac respecto de los días transcurridos luego del resultado del método directo. Para ello se tuvieron en cuenta los siguientes períodos de tiempo post RT PCR/LAMP:

- 0 a 13 días
- 14 a 29 días
- 30 a 59 días
- ≥ 60 días

Herramientas estadísticas

Las variables categóricas se presentaron como porcentaje numérico y las variables continuas como medianas [rango intercuartílico (IQR)].

Las pruebas estadísticas empleadas fueron: prueba de normalidad de Anderson-Darling y prueba de Mann-Whitney (prueba de hipótesis no paramétrica para determinar si dos poblaciones tienen la misma mediana poblacional).

Se consideró como nivel de significación un valor de $p=0,05$.

Para el análisis de los datos se utilizó el *software* Minitab 17®, planilla de cálculo Excel®, gráficos circulares y de caja y bigote.

Resultados

Para todos los análisis realizados se aplicó la prueba de normalidad de Anderson-Darling para determinar si los datos seguían una distribución normal ($p>0,005$) y en todos los casos se obtuvo $p<0,005$ (las poblaciones no seguían una distribución normal). Por lo tanto, se realizó la prueba de Mann-Whitney para evaluar si existía diferencia significativa entre las categorías evaluadas ($p<0,05$).

Notificación al Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino

De los 1005 pacientes, 493 (49,05%) no habían sido notificados a SISA y 512 (50,95%) se encontraban en el sistema (Fig. 1).



Figura 1. Tasa de notificación al SISA de los pacientes evaluados (n=1005)

De los pacientes notificados, 4 (0,78%) habían sido clasificados por criterio clínico, es decir que no se les había realizado toma de muestra para detección del virus. Del resto de los notificados, 403 (78,71%) tenían resultado de RT PCR o LAMP detectable, 92 (17,97%) no detectable y a 13 (2,54%) se les había realizado la toma de muestra, pero no se encontraba cargado el resultado en el SISA, por lo que no estaban clasificados (Fig. 2).

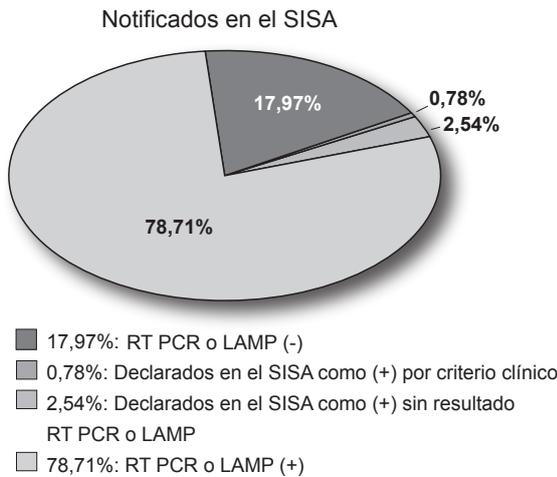


Figura 2. Distribución de los pacientes notificados en el SISA de acuerdo con los resultados de RT PCR o LAMP y/o clasificación por criterio clínico

Se evaluó si existía diferencia significativa en los títulos de Ac entre los pacientes notificados y los no notificados en el SISA (Fig. 3). El valor obtenido para la prueba de Mann-Whitney fue $p=0,0307$ ($p<0,05$) (Tabla I), por lo que se concluye que en estos grupos existe una diferencia significativa entre los niveles de Ac.

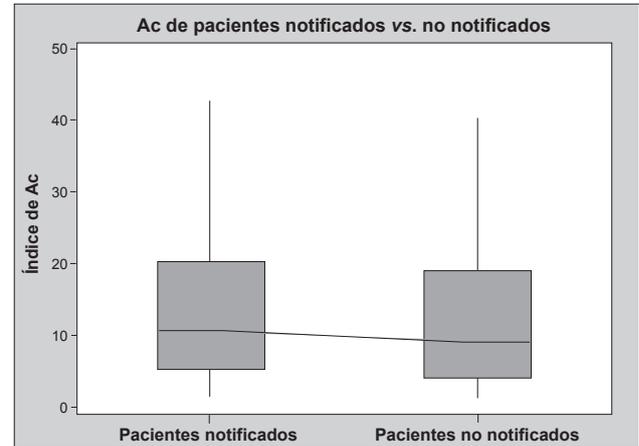


Figura 3. Distribución de los índices de anticuerpos según notificación al SISA

Niveles de Ac en pacientes notificados en SISA con RT PCR/LAMP detectable y no detectable

Se evaluó si existía diferencia significativa entre los niveles de Ac de los pacientes con RT PCR/LAMP detectable y no detectable (Fig. 4).

Se aplicó la prueba de Mann-Whitney y se obtuvo $p=0,2317$ ($p>0,05$) (Tabla II), es decir que no había diferencia significativa entre los grupos evaluados.

Niveles de anticuerpos en relación con los síntomas

Se evaluaron 221 pacientes que presentaban síntomas (notificados en el SISA) y resultado de Ac positivo y se determinó si existía diferencia significativa entre los niveles de Ac en los grupos A y B (Fig. 5).

La prueba de Mann-Whitney para este análisis resultó $p=0,1403$ ($p>0,05$) (Tabla III), lo que indicaba que no existía diferencia significativa entre ambos grupos.

Tabla I. Índice de anticuerpos en pacientes notificados y no notificados en el SISA

Categorías evaluadas	n	Mediana (IQR)	Prueba de normalidad Anderson-Darling (p)	Prueba Mann-Whitney (p)
Índice de Ac de pacientes notificados en el SISA	512	10,65 (16,1)	$p<0,005$	0,037
Índice de Ac de pacientes no notificados en el SISA	493	9,10 (14,5)	$p<0,005$	

Tabla II. Índice de anticuerpos en pacientes con RT PCR/LAMP detectable (D) y no detectable (ND)

Categorías evaluadas	n	Mediana (IQR)	Prueba de normalidad Anderson-Darling (p)	Prueba Mann-Whitney (p)
RT PCR/LAMP (D)	403	11 (16,3)	$p < 0,005$	0,2317
RT PCR/LAMP (ND)	92	8,85 (15,8)	$p < 0,005$	

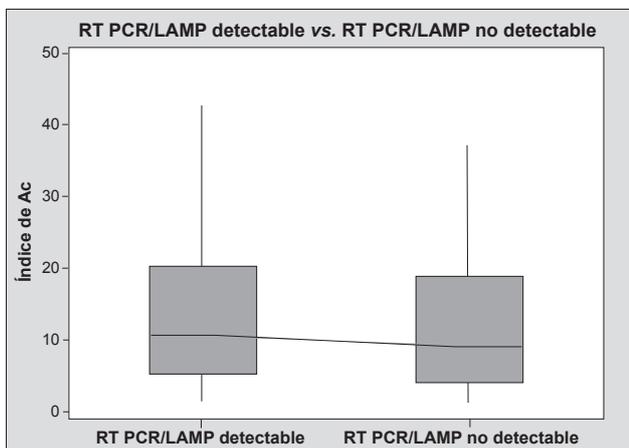


Figura 4. Distribución de los índices de anticuerpos según resultado de RTPCR/LAMP

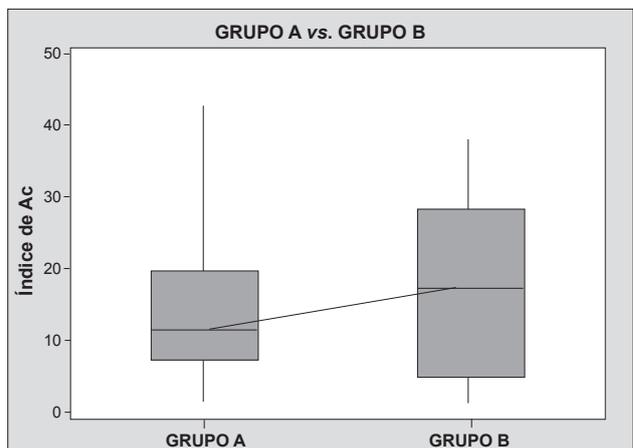


Figura 5. Distribución de los índices de anticuerpos en los grupos A y B

Niveles de anticuerpos en los pacientes notificados en SISA de acuerdo con el tiempo transcurrido post RT PCR/LAMP

Se incluyeron los pacientes notificados en SISA con resultado de RT PCR/LAMP detectable (n=403) y se los agrupó de acuerdo con el tiempo transcurrido desde el resultado de RT PCR/LAMP hasta la toma de muestra para el dosaje de Ac IgG. Se evaluó si existía diferencia significativa y se trazaron las líneas de tendencia para observar posibles variaciones entre las medianas de los grupos seleccionados (Fig. 6).

Las comparaciones se llevaron a cabo de la siguiente manera:

- 0-13 días vs. 14-29 días
- 14-29 días vs. 30-59 días
- 30-59 días vs. \geq a 60 días

Se aplicó la prueba de Mann-Whitney y en todos los casos se obtuvo $p > 0,05$ (Tabla IV), por lo que no se

podieron demostrar diferencias entre los grupos evaluados.

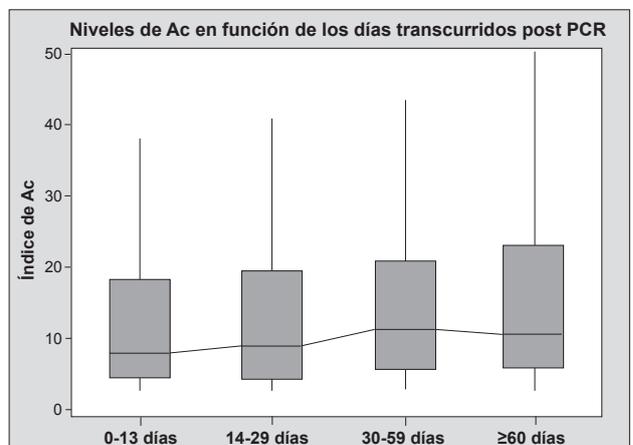


Figura 6. Distribución de las medianas de anticuerpos de acuerdo con el tiempo post RT PCR/LAMP

Tabla III. Índice de anticuerpos de acuerdo con los síntomas declarados

Categorías evaluadas	N	Mediana (IQR)	Prueba de normalidad Anderson-Darling (p)	Prueba Mann-Whitney (p)
Grupo A	132	11,2 (13,03)	$p < 0,005$	0,1403
Grupo B	89	17,2 (23,1)	$p < 0,005$	

Tabla IV. Índice de anticuerpos según los días transcurridos post RT PCR/LAMP

Índice de Ac	n	Mediana (IQR)	Prueba de normalidad Anderson-Darling (p)	Prueba Mann-Whitney (p)		
				0-13 días vs. 14-29 días	14-29 días vs. 30-59 días	30-59 días vs. ≥60 días
0-13 días	38	7,9 (13,3)	$p < 0,005$	0,9774	0,061	0,6784
14-29 días	121	8,5 (16,7)	$p < 0,005$			
30-50 días	191	12,1 (16,1)	$p < 0,005$			
≥60 días	53	11,2 (18)	$p < 0,005$			

Discusión y Conclusiones

Como se mencionó previamente, hasta el momento los *tests* serológicos no se encuentran aceptados por los organismos regulatorios internacionales como métodos diagnósticos en la infección por SARS-CoV-2 y su utilización se encuentra limitada a situaciones particulares dado que no se conoce con exactitud la cinética de Ac, la duración de la respuesta inmune a lo largo del tiempo y, además, estos factores varían de acuerdo a la población estudiada (7) (8) (15).

Según los datos del presente trabajo se encontró una alta tasa de pacientes con Ac positivos que no habían sido notificados al SISA (49,05%). Además, dentro del grupo de pacientes notificados (50,95%) se encontró un 0,78% que fueron clasificados por criterio clínico sin toma de muestra para RT PCR y/o LAMP y 17,97% con resultado no detectable que desarrollaron Ac en los días, semanas o meses subsiguientes. Esto concuerda con los datos hallados en la bibliografía donde se describe entre un 20 y 30% de falsos negativos asociados a toma de muestra (9) (10) (26). En base a estos hallazgos se puede inferir que, si bien el dosaje de Ac no está aceptado como diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, su detección podría considerarse como marcador subrogante de contacto en pacientes en los que no se haya podido arribar al diagnóstico mediante métodos moleculares (8) (15). Por otro lado, la notificación sin resultado detectable de algún método directo con posterior desarrollo de inmunidad estaría respaldando lo mencionado por algunos autores que aseguran que, si bien un resultado de RT PCR detectable es necesario para diagnosticar la infección por SARS-CoV-2, en un contexto de alta prevalencia un resultado negativo no debe usarse para descartar pacientes con síntomas altamente sugestivos (14).

Analizando los niveles de Ac de los pacientes que habían sido notificados y de los no notificados se vio que existían diferencias entre las medianas de las poblaciones de datos ($p < 0,05$) y se observaron mayores títulos en los pacientes informados al SISA. Esto haría pensar

en la posibilidad de que la falta de informe al SISA podría correlacionarse con una menor gravedad y una mayor inespecificidad en los síntomas desarrollados y, por ende, una menor tasa de consultas en las unidades de atención médica. A su vez, en el período analizado se presentaban dificultades para acceder a los *tests* diagnósticos, ya sea por la alta demanda, por la falta de disponibilidad de los mismos o por la poca información disponible en cuanto a la definición de protocolos de detección. Esto podría haber contribuido a la rápida diseminación del virus que se observó durante la primera ola de la pandemia en la Argentina.

Al evaluar los niveles de Ac de los pacientes notificados al SISA con RT PCR y/o LAMP detectable (clasificados como “caso confirmado de COVID-19”) y no detectable (clasificados como “caso descartado”) se observó que no existía diferencia significativa entre las medianas de ambos grupos ($p > 0,05$). Si bien estos últimos fueron pacientes en los que no fue posible realizar el diagnóstico por métodos directos, la detección posterior de Ac junto con el desarrollo de síntomas compatibles, confirmados por su notificación a un centro de atención médica, podría considerarse como una herramienta de diagnóstico de COVID-19 en forma tardía (27) (28), tal como se mencionó previamente.

Cuando se compararon los grupos de pacientes notificados al SISA con síntomas leves (grupo A) y con síntomas asociados a neumonía y comorbilidades (grupo B) se observó que los niveles de Ac no presentaban diferencias significativas ($p > 0,05$). Esto no estaría alineado con lo publicado por algunos autores que describieron una relación entre los niveles de Ac y la gravedad de los síntomas presentados teniendo en cuenta el tiempo transcurrido post RT PCR (18) (29) (30) (31) (32), si bien el presente análisis fue independiente del momento del resultado de RT PCR/LAMP y solo se tuvo en cuenta el tipo de síntomas que presentaron los pacientes seleccionados.

Al analizar los niveles de Ac agrupando a los pacientes de acuerdo al tiempo transcurrido post RT PCR/LAMP, se observó que los mismos no fueron estadísti-

camente diferentes ($p > 0,05$), es decir, que no variaban entre los períodos de tiempo seleccionados. No fue posible correlacionar los resultados de este trabajo con otros modelos bibliográficos (17) (27) (28) (29) (33) que demostraron variación de los niveles de Ac a lo largo del tiempo, ya que en este caso no se realizó una evaluación seriada de los pacientes en forma individual, sino que se agruparon los datos de la población seleccionada de acuerdo con el tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico. Sin embargo, observando las líneas de tendencia de las medianas de los cuatro grupos, se puede ver un incremento en las medianas de los títulos desde el día 0 al día 59, con una ligera disminución a partir de los 60 días.

Durante la primera ola de la pandemia en la Argentina, los equipos de salud, tanto del ámbito estatal como privado, debieron adaptarse en forma rápida y eficiente a las medidas adoptadas por las autoridades sanitarias para evitar la propagación de la enfermedad. Debido a la gran demanda en las unidades de atención primaria, en ese período de tiempo se hacía dificultosa la notificación de los casos, tanto a nivel médico como en el laboratorio, como así también la estandarización de los protocolos médicos y bioquímicos de detección de casos.

Los métodos diagnósticos fueron evolucionando de acuerdo con la necesidad, por lo que la OMS se vio en la urgencia de aprobar su utilización a nivel mundial en el contexto de la pandemia, adaptándose a los continuos avances en el desarrollo de los mismos. En la actualidad los métodos de detección directa continúan siendo los elegidos y la utilidad del dosaje de Ac quedó limitada a estudios de seroprevalencia y tasa de respuesta a la inmunización natural o adquirida, aunque este último punto sea absolutamente controversial.

Agradecimientos

Las autoras agradecen a la Bioq. Cinthia Rainero por la colaboración en las traducciones y a la Bioq. Adriana Sucari por las sugerencias brindadas.

Fuentes de financiación

El presente trabajo fue realizado sin haberse recibido una financiación específica.

Conflictos de intereses

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Correspondencia

Bioq. MARÍA LAURA STRADA
Scalabrini Ortiz 676
CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, Argentina.
Correo electrónico: mlstrada@stamboulia.com.ar

Referencias bibliográficas

1. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020 Jan; 395 (10223): 507-13.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020 Feb; 382 (8): 727-33.
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020 Mar; 579: 270-3.
4. WHO. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-sremarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (WHO, 11 February 2020). (Fecha de acceso: 4 de mayo de 2021).
5. WHO. Novel coronavirus (2019 nCoV). Situation report - 10. Data as reported by 30 January 2020. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline-covid-19>. (Fecha de acceso: 4 de mayo de 2021).
6. Ministerio de Salud Argentina. Boletín integrado de vigilancia 489. Semana epidemiológica 10/2020. 2020. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-05/biv_489_se_10.pdf. (Fecha de acceso: 6 de mayo de 2021).
7. Organización Mundial de la Salud. Pruebas de laboratorio para el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) en casos sospechosos de infección en humanos. Orientaciones provisionales. 17 de enero de 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330861>. (Fecha de acceso: 6 de mayo de 2021).
8. Ministerio de Salud Argentina. Consenso sobre el uso de pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2 - Versión 2. Mayo 2021. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/consenso-sobre-el-uso-de-pruebas-iagnosticas-para-sars-cov-2>. (Fecha de acceso: 26 de junio de 2021).
9. Bohn MK, Mancini N, Loh TP, Wang CB, Grimm M, Gramegna M, *et al.* IFCC interim guidelines on molecular testing of SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020 Oct; 58 (12): 1993-2000.
10. Liu G, Rusling JF. COVID-19 antibody tests and their limitations. *ACS Sens* 2021 Feb; 6 (3): 593-612.
11. U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: Serological Tests. April 07, 2020. 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-serological-tests>. (Fecha de acceso: 20 de julio de 2021).
12. U.S. Food and Drug Administration. Immediately in effect guidance for clinical laboratories, commercial manufacturers, and Food and Drug Administration staff. May 11, 2020. 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/135659/download>. (Fecha de acceso: 20 de julio de 2021).

13. Ministerio de Salud Argentina. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Listado de reactivos autorizados ante la ANMAT para COVID-19. 2020. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/reactivos-covid-19>. (Fecha de acceso: 20 de julio de 2021).
14. Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a COVID-19 test result. *BMJ* 2020; 369: 1-7.
15. Bohn MK, Loh TP, Wang C, Mueller R, Koch D, Sethi S, *et al.* IFCC interim guidelines on serological testing of antibodies against SARS-CoV-2. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58 (12): 2001-8.
16. Rodda L, Netland J, Shehata L, Pruner K, Morawski P, Thouvenel C, *et al.* Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19. *Cell* 2021 Jan; 184: 169-83.
17. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi J, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, *et al.* Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* 2021 March; 591: 639-64.
18. Peluso M, Deitchman A, Torres L, Iyer NS, Munter SE, Nixon CC, *et al.* Long-term SARS-CoV-2-specific immune and inflammatory responses in individuals recovering from COVID-19 with and without post-acute symptoms. *Cell Reports* 2021 August; 36 (6): 1-19.
19. Chen Y, Zuiani A, Fischinger S, Mullur J, Atyeo C, Travers M, *et al.* Quick COVID-19 healers sustain anti-SARS-CoV-2 antibody production. *Cell* 2020 Dec; 183 (6): 1496-507.e16.
20. MRC Centre for global infectious disease analysis, Imperial College London. Situation report for COVID-19: Argentina, 2021-11-29. Disponible en: <https://mrc-ide.github.io/global-lmic-reports/ARG/>(Fecha de acceso: 3 de junio de 2021).
21. Ciudad de Buenos Aires. Informe de casos COVID-19. Semana del 26 de octubre al 1 de noviembre de 2020. Disponible en: <https://www.buenosaires.gob.ar/coronavirus/noticias/actualizacion-de-los-casos-de-coronavirus-en-la-ciudad-buenos-aires>. (Fecha de acceso: 3 de junio de 2021).
22. Ministerio de Salud Argentina. Guía para la vigilancia epidemiológica de COVID-19. Instructivo para la notificación. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anexo_i_y_ii_guia_para_la_vigilancia_e_instructivo_para_la_notificacion_de_covid-19.pdf. (Fecha de acceso: 3 de junio de 2021).
23. bioMérieux SA. VIDAS® SARS-COV-2 IgG (9COG) Versión 1, 05-2020.
24. Ministerio de Salud Argentina. Informe SISA. Desarrollos relevantes implementados en 2020. Disponible en: <https://sisa.msal.gov.ar/sisa>. (Fecha de acceso: 15 de mayo de 2021).
25. Organización Panamericana de la Salud. Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas; versión 2. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52530> (Fecha de acceso: 6 de septiembre de 2021).
26. Arevalo I, Buitrago D, Simancas D, Zambrano P, Del Campo R, Ciapponi A, *et al.* False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: a systematic review. *PLoS ONE* 2020 Dec 10; 15 (12): e0242958.
27. Seow J, Graham C, Merrick B, Acors S, Pickering S, Steel K, *et al.* Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nat Microbiol* 2020 Dec; 5: 1598-607.
28. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, *et al.* Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev* 2020 Jun 25; 6 (6): CD013652.
29. Rodeles LM, Peverengo LM, Benítez R, Benzaquen N, Serravalle P, Long AK, *et al.* Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG in asymptomatic and pauci-symptomatic people over a 5 month survey in Argentina. *Rev Panam Salud Publica* 2021 Jun 21; 45: e66.
30. Marchi S, Viviani S, Remarque EJ, Ruello A, Bombardieri E, Bollati V, *et al.* Characterization of antibody response in asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 infection. *PLoS ONE* 2021 Jul 2; 16 (7): e0253977.
31. Garcia-Beltran WF, Lam EC, Astudillo MG, Yang D, Miller TE, Feldman J. COVID-19-neutralizing antibodies predict disease severity and survival. *Cell* 2021 Jan 21; 184 (2): 476-88.e11.
32. Linghua L, Yuanhao L, Fengyu H, Huanchang Y, Yueping L, Zhiwei X, *et al.* Molecular and serological characterization of SARS-CoV-2 infection among COVID-19 patients. *Virology* 2020; 551: 26-35.
33. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, Kelly M, Becker M, Slater D, *et al.* Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol* 2020 Oct 8; 5 (52): eabe0367.

Recibido: 10 de enero de 2022

Aceptado: 18 de mayo de 2022