

Extracción de muestra de sangre
para un análisis serológico.



Nicolás I Torres y Karina V Mariño

Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), Conicet

Los tests serológicos: hoja de ruta de la Covid-19

En estos tiempos de pandemia, cuando muchas de nuestras actividades diarias se van visto completamente alteradas, nos bombardea un volumen apabullante de información sobre el virus SARS-CoV-2 y la enfermedad respiratoria que causa, Covid-19. Para comprenderla necesitamos asimilar conceptos inmunológicos que, en realidad, son extremadamente complejos. Esta nota procura explicar la índole de los análisis serológicos, tan discutidos hoy en ámbitos políticos y en los medios. (El término 'serológico' proviene de suero, la parte acuosa y no coagulable de la sangre.)

El sistema inmune

Comencemos por imaginar una ciudad medieval amurallada, como las que existen en muchas partes de

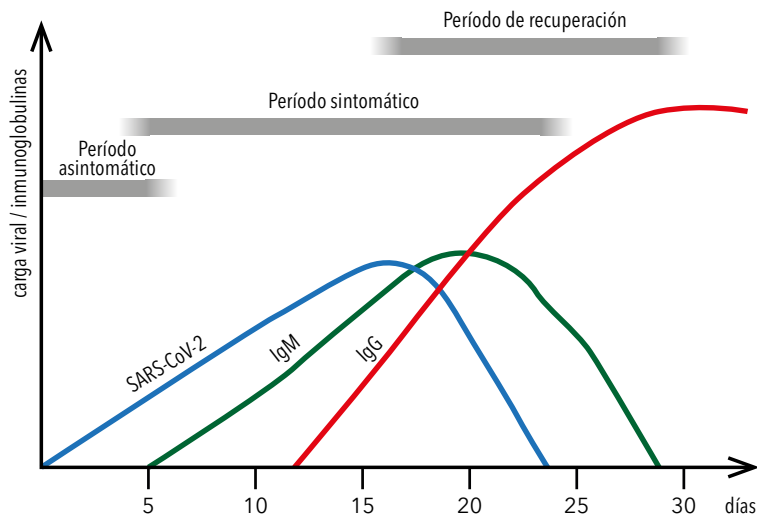
Europa, construida hace diez siglos en tiempos difíciles, cuando los ataques por fuerzas externas no eran poco frecuentes. Las ciudades, por tanto, disponían de un sistema de defensas perfectamente articulado para detener al eventual invasor. Primero eran toscas e ineficaces, pero a medida que los ataques se sucedían, con su secuela de muertes y pérdidas materiales, se fueron mejorando y llegaron a ser poco menos que inexpugnables.

Podemos ver a las ciudades amuralladas como metáforas de nuestro sistema inmune, cuyo cometido en el organismo es defenderlo de agentes patógenos invasores. Actúa, así, como un ejército articulado que va al combate para preservar nuestra salud, y aprende de sus experiencias.

Un recurso que nos proporciona noticias de la marcha de la guerra son los tests moleculares y serológicos. Para comprender su valor, consideremos la evolución de la enfermedad. El primer acto hostil es la infección, que consis-

¿DE QUÉ SE TRATA?

Qué son los análisis serológicos, qué indican y cómo se diferencian de los realizados mediante hisopados de las mucosas nasofaríngeas.



Esquema ilustrativo de la evolución típica de pacientes infectados con SARS-CoV-2 según las indicaciones deducidas de detectar y analizar material genético viral e inmunoglobulinas en sangre. Las curvas no indican mediciones de casos concretos sino el comportamiento medio teórico. El eje vertical mide cantidades de material genético viral e inmunoglobulinas en sangre; el horizontal marca el transcurso del tiempo en días. La línea azul representa la variación de la abundancia de virus detectados mediante análisis por RT-PCR. Las líneas verde y roja indican los niveles de inmunoglobulina M (IgM) y G (IgG) en sangre de pacientes. Los tres segmentos horizontales superiores señalan respectivamente, de izquierda a derecha, los períodos (i) asintomático, (ii) sintomático, y (iii) de recuperación de la Covid-19. Sus comienzos y finales difuminados indican que pueden variar para cada paciente.

te en el ingreso del virus invasor en nuestro organismo y su multiplicación una vez dentro de este. A la manera de los guerreros griegos que penetraron en Troya ocultos en el célebre caballo y sin que los notaran los defensores, el virus atraviesa las murallas de nuestra ciudad sin ser detectado, razón por la cual su presencia puede permanecer inadvertida durante los primeros días posteriores a la invasión.

Pero, contraída la enfermedad, y en la medida que progresa, la presencia del virus se hace notar y el sistema inmune responde, lo que da lugar a la aparición de los síntomas de la dolencia, entre ellos, tos, fiebre, debilidad, etcétera. Como en todo ejército, el sistema inmune tiene combatientes que van de inmediato al frente y ocupan la primera línea de batalla, y otros con distinto armamento, rango y capacidad, que entran en acción más tarde. El primer ataque al invasor se realiza con armas y soldados poco específicos, pertenecientes a la llamada *inmunidad innata*. Muchas veces esas primeras acciones de defensa logran contener la enfermedad pero, si no lo consiguen, pueden por lo menos informar al comando sobre las características y la forma de proceder del invasor.

Con la información obtenida en las primeras escaramuzas, entre los cinco y siete días después de la infección pasan al ataque los linfocitos B, que son células productoras de anticuerpos. Estos funcionan como proyectiles que reconocen ciertas partes del virus y dirigen a ellas

su ataque. El primer proyectil que producen es la inmunoglobulina M (IgM), un anticuerpo de la fase aguda de la enfermedad cuyo ingreso en la batalla es rápido, pero su ataque no es muy preciso ni siempre eficaz. Mientras las brigadas de IgM defienden la ciudad, otros linfocitos B producen proyectiles más adecuados para explotar las debilidades del invasor: es la inmunoglobulina G (IgG), un arma de más precisión y eficacia que está lista y va a la guerra alrededor de catorce días después de la infección.

Cuando están ardiendo las casas y la ciudad peligrando, no se escatiman recursos: los combatientes IgM e IgG pueden luchar a la par en la etapa activa de la enfermedad, pero con el tiempo los primeros abandonan el campo de batalla y dejan a los IgG a cargo del combate, para cuyas funciones específicas están mejor formados, lo cual los hace más aptos para dar el golpe final y retomar, finalmente, la ciudad. Luego, los linfocitos B productores de IgG que lucharon y vencieron permanecerán en guardia y circulando, por si el invasor decide volver.

¿Análisis de diagnóstico o análisis serológico?

El análisis de diagnóstico detecta al genoma del virus por una técnica llamada RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*) que se aplica a muestras obtenidas por hisopados nasofaríngeos. El análisis serológico mide la cantidad de anticuerpos IgM e IgG en la sangre. Son tests complementarios, y usando ambos se obtiene información sobre el progreso de la enfermedad, ya que los anticuerpos circulan por el organismo una vez generados. Analicemos cinco situaciones que revela el uso conjunto de ambos análisis:

1. RT-PCR positivo, análisis serológico negativo para IgM e IgG. Es un caso de infección reciente, dado que se detecta la presencia de virus, pero no de los anticuerpos, que aún no se generaron.
2. RT-PCR positivo, análisis serológico positivo para IgM y negativo para IgG. La persona ha sido infectada, y se encuentra en el período temprano de la enfermedad.
3. RT-PCR positivo, análisis serológico positivo para IgM e IgG. El paciente se encuentra en la etapa activa de la enfermedad. Su organismo ataca el virus con todos los medios posibles.
4. RT-PCR positivo, análisis serológico negativo para IgM y positivo para IgG. El individuo se encuentra cursando la etapa final de la enfermedad.

5. RT-PCR negativo, análisis serológico negativo para IgM y positivo para IgG. El virus ya no puede detectarse. El análisis se repite unos días más tarde y, si se obtiene nuevamente el resultado negativo del RT-PCR, se dispone de evidencia de que el virus ya no se encuentra en el organismo. El paciente ha transitado la enfermedad y su sistema inmune la venció.

Los cinco casos anteriores indican la evolución de pacientes que han sido diagnosticados con Covid-19. Si el diagnóstico molecular se complementa con un análisis de inmunoglobulinas, podemos saber en qué estadio de la enfermedad se encuentra el paciente. En general sabemos que en la mayoría de ellos, en estadios tempranos, aparece primero la IgM; que cuando se detectan simultáneamente IgM e IgG están en el período de respuesta máxima, y que cuando solo se tiene un resultado positivo para IgG, la infección está remitiendo o ha pasado.

De hecho, según los protocolos aplicados hoy en la Argentina, solo se realizan ambos estudios en pacientes en seguimiento. Sin embargo, y a partir de la disponibilidad de análisis en laboratorios privados, se ofrecen ambos estudios a quienes quieran hacerse los análisis y resuelvan pagar su costo.

Los estudios de detección de virus, que se hacen por el mencionado método RT-PCR, buscan concretamente material biológico del virus; por lo tanto, son esenciales para realizar el diagnóstico de la enfermedad. Como todo análisis, pueden arrojar resultados erróneos, llamados falsos positivos y falsos negativos. Un falso negativo puede ser consecuencia de una muy reducida cantidad de virus en el organismo debido a que la infección es muy reciente, a fallas en la obtención de la muestra o al procesamiento de esta, que es complejo y requiere ser llevado a cabo en centros especializados. Por ello, más allá de personas sintomáticas, para las cuales este análisis es necesario y se realiza cuando el paciente se presenta, a personas sin síntomas pero que hayan tenido contacto con enfermos de Covid-19 se les practica el análisis un número de días después de dicho contacto.

Por su lado, la posibilidad de un falso positivo es muy baja, debido a que son análisis específicos desarrollados para detectar SARS-CoV-2. El propio análisis se realiza en un par de horas, pero debido a los pasos previos, entre ellos el envío de la muestra desde el punto de recolección hasta el laboratorio, la preparación de la muestra en este, la realización efectiva del test, etcétera, más la posible entrada de muestras al laboratorio a un ritmo mayor que la capacidad de este de analizarlas, el resultado puede llegar con algunos días de demora.

A diferencia de los anteriores, los tests serológicos buscan detectar la respuesta inmune generada contra el virus, pero no pueden determinar la presencia de este.



Hisopado nasofaríngeo.

Por ello deben realizarse más tarde en la evolución de la enfermedad. Contrariamente al diagnóstico molecular, que requiere equipos complejos que solo están en centros especializados y operan técnicos calificados, los tests serológicos son sencillos, rápidos y mínimamente invasivos. La muestra de sangre se toma de la yema de un dedo y no se requiere recurrir a equipos específicos, pues se usa un kit descartable. Los resultados se obtienen in situ en menos de veinte minutos.

En las últimas semanas de mayo se comenzaron a practicar análisis serológicos a voluntarios elegidos al azar en puntos neurálgicos de la ciudad de Buenos Aires por los que circula mucha gente, como los nodos de transporte. Testeos masivos de este tipo solo tienen modesto valor para el individuo asintomático, pero son de gran utilidad epidemiológica, puesto que ayudan a entender cuántas personas estuvieron expuestas al virus sin síntomas o con síntomas mínimos, es decir, que no responden a la definición de caso sospechoso. Esa información es crucial para predecir la evolución de la pandemia en cada sitio y decidir en qué momento y hasta dónde morigerar las restricciones al contacto interpersonal.


Tener inmunoglobulinas no significa protección para siempre (pero puede ayudar)

Para saber cuán eficaces serán las defensas adquiridas por quienes transitaron y vencieron la Covid-19 ante nuevos ataques del virus se necesita registrar y estudiar un número considerable de casos, pues solo es posible sacar conclusiones de algún valor con una buena base estadística. Esto es así porque el SARS-CoV-2 es un nuevo agente infeccioso cuyo comportamiento aún ignoramos. En otras palabras, se necesita más tiempo.

Si –para razonar por analogía– nos alejamos del actual virus y consideramos otros, advertiremos situaciones, por ejemplo, el virus del sarampión, cuya infección deja con defensas de por vida. Sin embargo, hasta donde sabemos hoy, tener IgG contra el SARS-CoV-2 solo significa haber estado expuesto a la Covid-19 y haberla superado con éxito. Además, por lo que conocemos de las infecciones con otros coronavirus (como SARS-CoV-1, que desencadenó una epidemia en China en 2003, o ciertos coronavirus endémicos), el hecho de tener IgG no significa poseer un pasaporte vitalicio de inmunidad. Es decir, las inmunoglobulinas que se generaron durante la infección y ganaron la batalla contra el virus pueden no ser totalmente eficaces ante una reinfección. En términos de la metáfora de la ciudad medieval con la que iniciamos nuestro artículo, el invasor puede volver con armas mejores y con tácticas diferentes, ante las cuales las defensas

anteriores resulten anacrónicas y se encuentren superadas. En una palabra, tener un buen número de inmunoglobulinas hoy no puede considerarse, con nuestros conocimientos actuales, una protección para siempre.

En cuanto a la vacunación, por la que las personas reciben un estímulo que las hace generar defensas sin pasar por la enfermedad, existen en la actualidad más de cien proyectos diferentes a lo largo del mundo ejecutados a marcha forzada para crear una vacuna específica contra el SARS-CoV-2. Ello da esperanzas de que, en un tiempo relativamente corto para los lapsos habituales en materia de medicamentos o vacunas, podamos contar con un camino eficaz para que el sistema inmune, luego de haber ganado la experiencia necesaria con la vacuna, aprenda a responder temprana y adecuadamente a este virus.

Como reflexión final, apuntemos que si bien no podemos afirmar hoy que las inmunoglobulinas resultantes del tránsito por la Covid-19 otorguen un pasaporte vitalicio de inmunidad, sí podemos sostener que ayudan en pacientes con complicaciones graves, presentes o potenciales. Un método terapéutico aplicado con alto éxito para otras enfermedades es la administración de plasma de convalecientes –personas encuadradas en la quinta situación de las indicadas antes– a enfermos de Covid-19 en estado crítico. Las experiencias realizadas con SARS-CoV-1 y con MERS-CoV fueron prometedoras, lo que abre la esperanza de que el recurso también funcione para SARS-CoV-2. Después de todo, estamos convocando al frente a veteranos condecorados que llegan para aportar su experiencia en el momento álgido de la batalla. 

LECTURAS SUGERIDAS

DHAMA K et al., 2020, 'Covid-19, an emerging coronavirus infection: Advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics and therapeutics', *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 1-7. DOI 10.1080/21645515.2020.1735227
Accesible en www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7103671/



Nicolás I Torres

Doctor en ciencias biológicas, UBA.
Becario posdoctoral de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica en el IBYME.
nicotorres@live.com



Karina V Mariño

Doctora en ciencias químicas, UBA.
Investigadora adjunta del Conicet en el IBYME.
Profesora adjunta, Universidad Argentina de la Empresa (UADE).
kvmarino2017@gmail.com