
Pooling para Tamizaje de SARS-CoV-2¹

Hay muchas formas de realizar pruebas grupales, y los científicos de varios países están experimentando con el mejor método para hacerlo durante una pandemia. Sus ideas provienen en gran medida de un campo de las matemáticas conocido como pruebas grupales, que se ha utilizado ampliamente, para estimar la prevalencia del VIH en una población.

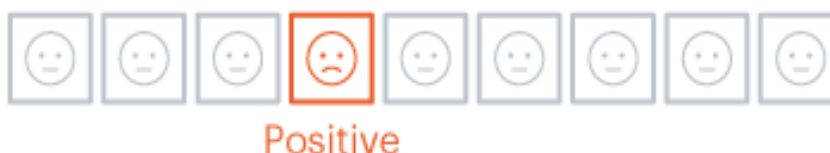
Método 1 y 2:

- En este método, se mezcla una cantidad igual de muestras, recolectadas de hisopos nasales y de garganta en el caso del coronavirus SARS-CoV-2, (ver Método 1) y se analizan una vez. Se descartan grupos de muestras que dan negativo. Pero si un grupo da positivo, cada muestra de ese grupo se vuelve a analizar individualmente. Los investigadores estiman el tamaño de grupo más eficiente, el que utiliza el menor número de pruebas, en función de la prevalencia del virus en la comunidad.

Round 1: 3 tests



Round 2: 9 tests



¹ Mutesa, L. *et al.* Preprint: <https://arxiv.org/abs/2004.14934> (2020)

² Zhang, X., Tan, Y., Ling, Y. *et al.* Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-

Método 2:

Round 1: 3 tests



Round 2: 3 tests



Round 3: 3 tests



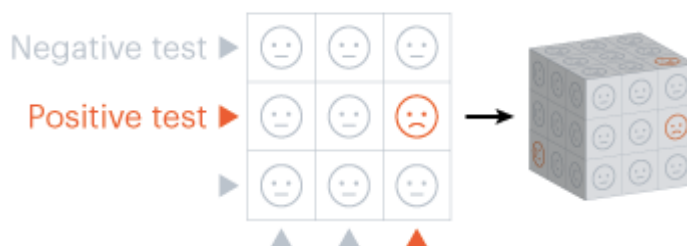
Método 3:

- Este método usa dos rondas de tamizajes. En la segunda, las muestras son probadas solapándose en el grupo, representados por columnas y filas en un cubo. Muchas personas pueden ser tamizadas añadiendo dimensiones al cubo. Las muestras en cada fila se prueban como un grupo, y las muestras en cada columna se prueban como un grupo, lo que resulta en seis pruebas en total, con la muestra de cada persona en dos grupos. Si una muestra contiene ARN viral de SARS-CoV-2, las dos pruebas grupales serán positivas, lo que facilitará la identificación de la persona.

Round 1: 3 tests

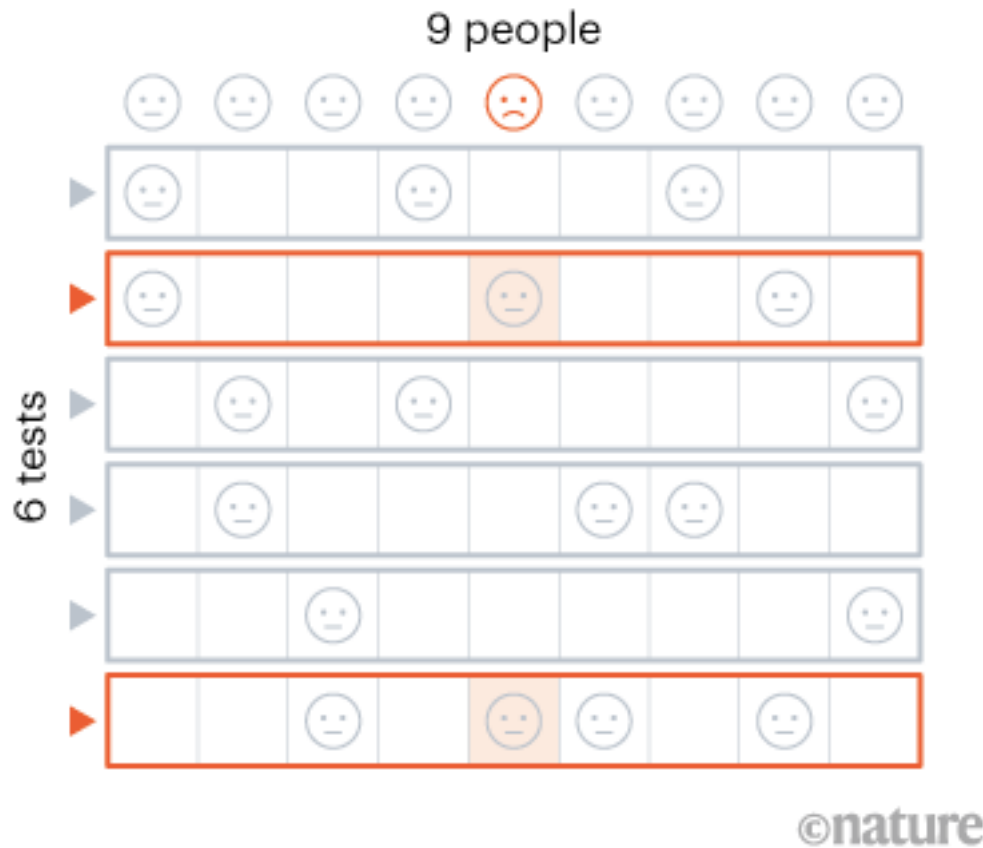


Round 2: 6 tests



Método 4:

- Este método utiliza una sola ronda de pruebas. Las muestras son distribuidas en una matriz de grupos solapados. El enfoque de Gopalkrishnan consiste en mezclar muestras en diferentes grupos, utilizando una técnica de conteo conocida como Kirkman triples, que establece reglas sobre cómo deben distribuirse las muestras. Imagine una matriz plana en la que cada fila representa una prueba, y cada columna representa una persona



Patofisiología

Variables Genéticas del SARS-CoV-2 y Criticidad

- En un análisis de datos clínicos, moleculares e inmunológicos de 326 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2 en Shanghai y las secuencias genómicas de SARS-CoV-2, reunidas a partir de 112 muestras de secuencias en el conjunto de datos de la Iniciativa Global para Compartir Todos los Datos de Influenza (GISAID), mostraron una evolución estable y sugirieron que había dos linajes principales con historial de exposición diferencial durante la primera fase del brote en Wuhan.
- Sin embargo, exhibieron virulencia y resultados clínicos similares. La linfocitopenia, especialmente los recuentos reducidos de células T CD4 + y CD8 + al ingreso hospitalario, fue predictiva de la progresión de la enfermedad.

- Se observaron altos niveles de IL-6 e IL-8 durante el tratamiento en pacientes con enfermedad grave o crítica y se correlacionó con un recuento disminuido de linfocitos. Los determinantes de la gravedad de la enfermedad parecían provenir principalmente de factores del huésped como la edad y la linfocitopenia, mientras que la variación genética viral no afectó significativamente el resultado.
- Los autores analizaron la filogenia con resolución temporal sugiriendo que el primer evento de propagación zoonótica podría haber ocurrido a fines de noviembre de 2019, lo que está de acuerdo con un análisis anterior. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas en las características clínicas, tasa de mutación o transmisibilidad entre pacientes infectados con el virus I o II.
- La secuenciación dirigida de 94 individuos infectados a fines de enero a febrero indicó una variación limitada en el genoma viral, lo que sugiere una evolución estable.

Dos linajes principales del virus derivados de un ancestro común pueden haberse originado independientemente de Wuhan en diciembre de 2019 y haber contribuido a la pandemia actual, aunque los autores no encontraron diferencias importantes en la manifestación clínica o la transmisibilidad entre ellos. Estos datos proporcionan evidencia adicional de los papeles respectivos que juegan los factores virales y del huésped en el mecanismo de la enfermedad y subrayan la importancia de la intervención temprana en la terapia².

Epidemiología

- El hallazgo de que entre los pacientes con una nueva prueba positiva, el 52% tenía anticuerpos antivirales IgG y el 30% tenía anticuerpos IgM sugiere el reconocimiento parcial del sistema inmune del SARS-CoV-2. Debido a que el 35% de los pacientes con una nueva prueba positiva tuvo uno o más síntomas relacionados con COVID-19, la utilidad de los anticuerpos virales en la eliminación de COVID-19 sigue siendo cuestionable, y el potencial de transmisión continua del virus después del alta hospitalaria justifica una investigación adicional.
- En el Hospital de Enfermedades Respiratorias de Wuhan, 651 pacientes fueron clasificados como recuperados entre el 11 de enero de 2020 y el 1 de abril de 2020. Se aplicaron los criterios estándar de alta hospitalaria: los pacientes estuvieron hemodinámicamente estables y afebriles durante más de 3 días, con evidencia radiológica de resolución sustancial de neumonía con una tomografía computarizada, dos pruebas negativas de RT-PCR de SARS-CoV-2 realizadas con al menos 1 día de diferencia en hisopos nasofaríngeos y orofaríngeos, y sin problemas médicos agudos concurrentes que requieran ser transferidos a otra instalación médica. Todos los pacientes dados de alta fueron seguidos por dos equipos médicos; la mediana de la duración del seguimiento fue de 48 días (IQR 18-50), y el seguimiento más largo fue de 91 días.

² Zhang, X., Tan, Y., Ling, Y. *et al.* Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2355-0>

- Durante este seguimiento 3% de 651 pacientes dieron positivo en una nueva prueba de SARS-CoV-2 mediante RT-PCR en un control. La mediana de edad de este grupo positivo retest fue 56 años. La mediana de duración desde el alta hospitalaria hasta una nueva prueba positiva fue 15 días. La mediana de duración desde una nueva prueba positiva hasta el reingreso hospitalario fue de 1 a 5 días (IQR 1.0–2.0). En el momento de la nueva prueba positiva, inmunocromatográfica para inmunoglobulinas virales anti-SARS-CoV-2 mostró que siete pacientes (30%) fueron positivos tanto para IgM como para IgG, mientras que cinco (22%) fueron IgG positivo pero IgM negativo; los 11 pacientes restantes (48%) fueron negativos para ambos anticuerpos.

Entre este grupo positivo en la reevaluación, 15 pacientes (65%) estaban asintomáticos en el momento de la reevaluación, mientras que ocho (35%) tenían al menos un síntoma asociado con COVID-19 activo. Específicamente, seis pacientes (26%) presentaron fiebre, dos (9%) tuvieron tos, uno (4%) informó fatiga, una disnea (4%) y una opresión torácica (4%). Aunque una prueba de PCR positiva en pacientes asintomáticos que se volvieron a analizar solo podría reflejar componentes virales residuales no patógenos, la prueba positiva en pacientes sintomáticos sugiere la posibilidad de recurrencia de la enfermedad activa y su transmisión.³

Seroprevalencia para SARS-CoV-2

- A la fecha de realización de este artículo la mayoría de la población española era seronegativa a la infección por SARS-CoV-2, incluso en las zonas críticas. La mayoría de los casos confirmados por PCR tenían anticuerpos detectables, pero una proporción sustancial de personas con síntomas compatibles con COVID-19 no se sometieron a una prueba de PCR y al menos un tercio de las infecciones determinadas por serología fueron asintomáticas. **Estos resultados enfatizan la necesidad de mantener medidas de salud pública para evitar una nueva ola epidémica.**
- La seroprevalencia entre 195 participantes con PCR positiva más de 14 días antes de la visita del estudio varió de 87.6% (81.1-92.1; ambas pruebas positivas) a 91.8% (86.3-95.3; cualquiera de las pruebas positivo). En 7273 individuos con anosmia o al menos tres síntomas, la seroprevalencia varió de 15.3% (13.8–16.8) a 19.3% (17–21). Alrededor de un tercio de los participantes seropositivos eran asintomáticos, oscilando entre el 21.9% (19.1-24.9) y el 35.8% (33.1-38.5). Solo el 19.5% (16.3-23.2) de los participantes sintomáticos que fueron seropositivos tanto por la prueba de punto de atención como por el inmunoensayo informaron una prueba de PCR previa.
- Se seleccionaron 35,883 hogares de las listas municipales utilizando un muestreo aleatorio de dos etapas estratificado por tamaño de provincia y municipio, con todos los residentes invitados a participar. Las prevalencias de los anticuerpos IgG se ajustaron usando pesos de muestreo y post-estratificación para permitir diferencias en las tasas de no respuesta en función del grupo de edad, el sexo y el ingreso del sector censal. Utilizando los resultados para ambas pruebas, los autores calcularon un rango de seroprevalencia que maximiza la especificidad

³ Mei, Q; et al. Assessment of patients who tested positive for COVID-19 after recovery. Lancet Inf Disease July 6, 2020.

(positiva para ambas pruebas) o la sensibilidad (positiva para cualquiera de las pruebas).

La seroprevalencia fue 5 · 0% (IC 95% 4.7–5.4) por la prueba de punto de atención y 4.6% (4.3–5.0) por inmunoensayo, con un rango de especificidad-sensibilidad de 3.7% (.33–4.0; ambas pruebas positivas) a 6 · 2% (5.8–6.6; cualquiera de las pruebas positivas), sin diferencias por sexo y menor seroprevalencia en niños menores de 10 años (<3.1% por la prueba de punto de atención). Hubo una variabilidad geográfica sustancial, con una mayor prevalencia alrededor de Madrid (> 10%) y menor en las zonas costeras (<3%).⁴

⁴ Pollan, M; et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide population-based seroepidemiological study. *The Lancet*, July 6, 2020.