

EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO ANALÍTICO DE DOS ENSAYOS INMUNOLÓGICOS DE DIFERENTE CONFIGURACIÓN PARA LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS ANTI SARS-CoV-2

Gutiérrez LD¹; Fragueiro MA¹; Fattore F¹; Gómez NB¹; Borda MA²; Guignard SI³; Barbás MG⁴

RESUMEN

Introducción: La pandemia por el nuevo coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) demandó el rápido desarrollo de pruebas serológicas. Su evaluación analítica es de suma importancia para que estos ensayos puedan utilizarse como herramienta complementaria a los ensayos moleculares en el diagnóstico de la infección, en la contención de los brotes epidémicos y en estudios poblacionales.

Materiales y métodos: En este estudio se analizó un total de 1588 muestras mediante dos ensayos de detección de anticuerpos anti SARS-CoV-2 de diferente configuración (quimioluminiscencia y ELISA), correspondientes a pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad por coronavirus (COVID-19), y se calculó la sensibilidad (global y estratificada según el período evolutivo de la enfermedad), la especificidad y los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) de los mismos. Adicionalmente, se evaluó la concordancia de resultados entre los métodos. **Resultados:** la sensibilidad global fue de 85.2% (IC95%: 83.3-86.9) y 93.7% (IC95%: 88.7-96.9) para quimioluminiscencia (CMIA) y ELISA, respectivamente. En ambos casos, la sensibilidad se incrementó conforme avanzaba la infección. Tanto CMIA como ELISA demostraron tener una especificidad del 100% (IC95%: 92.9-100.0). Los VPP fueron 100% (IC95%: 99.7-100.0) para CMIA y ELISA, en tanto que los VPN resultaron 18.1% (IC95%:13,7-23,1) y 83.3% (IC95%: 71,5-91,7), respectivamente. Los dos métodos evaluados demostraron tener una alta concordancia ($\kappa=0.92$). **Conclusiones:** El conocimiento de las características analíticas de los kits disponibles en el mercado es fundamental para adaptar el diagnóstico de laboratorio a las necesidades clínico-epidemiológicas de una crisis sanitaria de esta magnitud.

Palabras Clave: SARS-CoV-2; serología; anticuerpos; métodos; diagnóstico.

¹Bioquímica. Departamento Laboratorio Central, Ministerio de salud de la Provincia de Córdoba – Córdoba – Argentina.

²Bioquímica Especialista en Microbiología Clínica con Orientación en Virología. Departamento Laboratorio Central, Ministerio de salud de la Provincia de Córdoba – Córdoba – Argentina.

³Bioquímica Especialista en Microbiología Clínica con Orientación en Parasitología. Departamento Laboratorio Central, Ministerio de salud de la Provincia de Córdoba – Córdoba – Argentina.

⁴Bioquímica Especialista en Virología. Secretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Ministerio de salud de la Provincia de Córdoba – Córdoba – Argentina.

✉ Laura Gutiérrez
lauridanqut@gmail.com

BIOQUINFORMA DIGITAL

Publicación on-line del Colegio Profesional de Ciencias Bioquímicas de la Provincia de Córdoba (ISSN: 2344-9926) BIOQUINFORMA DIGITAL 2021: 1-4.

INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019 la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue notificada de un brote de neumonía de causa desconocida en la ciudad de Wuhan, ubicada en la provincia de Hubei en China, cuyos casos estaban relacionados epidemiológicamente a un mercado de venta de mariscos¹. Días después se publicó la primera secuencia del genoma de un nuevo virus, aislado en una línea celular de epitelio de vías aéreas humanas a partir de muestras de

lavado broncoalveolar, inicialmente denominado 2019-nCoV y luego SARS-CoV-2⁴. El virus se propagó rápidamente y como consecuencia de ello el día 11 de marzo, con más de 118.000 casos en 114 países y más de 4.000 muertes en todo el mundo, la OMS decidió declarar la pandemia por SARS-CoV-2⁵.

La rápida expansión del SARS-CoV-2 produjo una crisis sin precedentes, desnudando la fragilidad de los sistemas de salud. Ante la falta de tratamientos específicos y de disponibilidad de vacunas, las políticas públicas orientadas a contener los brotes se centraron en la identificación de los infectados y en medidas como la cuarentena y/o el aislamiento. En este contexto, surgió la necesidad de detectar rápidamente a las personas infectadas para rastrear sus contactos, aislarlos y de esta forma contener los brotes epidémicos. Dada la baja especificidad de las manifestaciones clínicas y de los estudios por imágenes, el diagnóstico recayó en la identificación del agente etiológico⁶.

La prueba diagnóstica de elección es la retrotranscripción seguida por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) en muestra de hisopado de fauces⁷, que detecta secuencias específicas del Ácido Ribonucleico (ARN) del SARS-CoV-2 y que pudo desarrollarse rápidamente gracias a que muy tempranamente fue posible conocer y acceder a la secuencia genética del virus. Si bien la detección de ARN viral por RT-PCR es el ensayo con mayor sensibilidad y exactitud para confirmar el diagnóstico de SARS-CoV-2, en la práctica clínica se han reportado casos en los que puede arrojar resultados falsos negativos⁸. El diagnóstico por RT-PCR puede verse afectado, por ejemplo, por el momento de toma de la muestra, el tiempo de evolución de la enfermedad, la calidad de la muestra, la carga viral y/o las variantes (mutaciones) del virus⁹. La identificación de individuos infectados mediante ensayos serológicos es una herramienta que posibilitaría cubrir algunas de las limitaciones diagnósticas de las pruebas moleculares. Su desarrollo demoró más tiempo que el de las técnicas moleculares, en parte debido a la falta de controles positivos y a la necesidad de estandarizar la sensibilidad y especificidad de estos ensayos en el contexto de inmunidad pre-existente a coronavirus estacionales¹⁰. La detección de anticuerpos mediante pruebas serológicas es una herramienta de gran importancia en diversos escenarios como, por ejemplo, en el estudio de pacientes con alta

sospecha clínica que requieren de atención médica varios días después del inicio de los síntomas; en el manejo estratégico del recurso humano de las instituciones sanitarias, para reducir la exposición al virus de los trabajadores de la salud susceptibles; para determinación de inmunidad, control de vacunación y riesgo de infección en población general; para la estimación de variables epidemiológicas y la comprensión del alcance de la propagación del virus; y para la identificación de posibles donantes de plasma inmune.

En la actualidad se cuenta con un repertorio variado y diverso de ensayos para la detección de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 (enzimoinmunoensayos, quimioluminiscencia, inmunocromatografía, entre otros) desarrollados con antígenos recombinantes que representan proteínas virales, como la de la nucleocápside (N) o la proteína de la espícula (S). En nuestro país, los ensayos disponibles comercialmente han recibido autorización de emergencia para su uso por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Esto último, sumado al hecho de que muchos reactivos de diferentes compañías carecen de la validación oficial de desempeño respecto a la sensibilidad y especificidad, hace que su utilidad sea cuestionable¹⁰.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, como parámetros del desempeño analítico de dos técnicas de detección de anticuerpos anti SARS-CoV-2 de diferente configuración utilizadas en el laboratorio de referencia provincial para el diagnóstico de SARS-CoV-2, el Laboratorio Central de la Provincia de Córdoba, desde el mes de mayo del 2020 hasta diciembre del mismo año. Se espera que la información aquí proporcionada sea de utilidad al momento de la elección de los ensayos serológicos a emplear en los diferentes puntos de atención sanitaria de acuerdo al escenario clínico y/o epidemiológico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y anónimo no vinculante que incluyó un total de 1588 muestras de suero derivadas al Laboratorio Central para el estudio de anticuerpos anti SARS-CoV-2, tomadas a individuos con infección confirmada, ambulatorios e internados, de instituciones cerradas (geriátricos, establecimientos penitenciarios y

neuropsiquiátricos), servicios de salud incluyendo al personal trabajador, y en testeos en la comunidad. Se consideraron pacientes con diagnóstico confirmado a todos aquellos con resultado positivo por RT-PCR en muestra de hisopado nasofaríngeo y/o detección de anticuerpos neutralizantes en muestras de suero o plasma por la Técnica de Neutralización por Reducción de Placas (PRNT).

Los ensayos serológicos evaluados fueron: i) SARS-CoV-2 IgG de Abbott Laboratories en plataforma Architect i System, un inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) para la detección cualitativa de anticuerpos IgG frente al virus del SARS-CoV-2; y ii) COVIDAR Test de ELISA IgG, enzimoimmunoensayo para la detección de anticuerpos IgG específicos contra el nuevo coronavirus. En todos los casos se siguieron estrictamente las indicaciones de los fabricantes y las características técnicas de cada uno se resumen en la Tabla 1. Cabe señalar que algunas muestras fueron analizadas por más de un método.

Los datos se analizaron utilizando el programa Stata15 (StataCorp) para comparar el rendimiento de las pruebas mediante el módulo diagt¹¹, tomando la PRNT y la RT-PCR como patrones de referencia. Para cada ensayo se calculó, con un intervalo de confianza del 95% (IC95%), la sensibilidad global de la prueba y la sensibilidad estratificada según los días de evolución desde el inicio de los síntomas (de 0 a 14 días post inicio de los síntomas, de 15 a 21 días y más de 21 días) como el porcentaje de pruebas positivas entre los casos de infección confirmada por SARS-CoV-2. Se utilizó la prueba Chi-cuadrado de Pearson para identificar diferencias entre ellas, utilizando un nivel de significancia de $p < 0.05$ ¹². La especificidad se calculó como el porcentaje de pruebas negativas en un panel de 50 muestras de suero tomadas en circunstancias previas a la pandemia, almacenadas en serotecas de nuestro laboratorio, y que corresponden a pacientes a los cuales se les habían detectado anticuerpos contra otras infecciones virales (VIH, hepatitis A, hepatitis B, Citomegalovirus, Virus Epstein Barr, Influenza A, Influenza B y dengue) y bacterianas (sífilis, Mycoplasma pneumoniae y Chlamydia pneumoniae). Las características de estas muestras se detallan en la Tabla 2. El VPP se calculó como la proporción de casos verdaderamente positivos (es decir, aquellos positivos en las pruebas serológicas con diagnóstico confirmado de infección por SARS-

CoV-2) en relación al total de pruebas positivas, y el VPN se calculó como la proporción de casos verdaderamente negativos entre el total de pruebas negativas. Adicionalmente, se calculó el área bajo la curva ROC para evaluar la precisión diagnóstica o capacidad discriminativa de las pruebas. En general, un área de $< 0,60$ sugiere que no hay discriminación (es decir, falla la capacidad de diagnosticar entre pacientes con y sin la enfermedad), de 0,60 a 0,69 se considera regular, de 0,70 a 0,79 aceptable, de 0,80 a 0,90 excelente, y por encima de 0,90 sobresaliente¹³. Por último, la concordancia entre las pruebas se analizó mediante la concordancia porcentual y el cálculo del coeficiente Kappa de Cohen (κ). Los valores κ se interpretaron siguiendo los puntos de corte tradicionales: leve (0,00 a 0,20), regular (0,21 a 0,40), moderada (0,41 a 0,60), considerable (0,61 a 0,80), excelente (0,81 a 1,00)¹⁴.

RESULTADOS

SARS-CoV-2 IgG (Abbott Laboratories, plataforma Architect i System, CMIA)

Se analizaron 1530 muestras de pacientes con infección por SARS-CoV-2, de las cuales 1303 fueron positivas, obteniéndose una sensibilidad global de 85,2% (IC95%: 83,3–86,9). Del total de pacientes analizados, el 23,5% (359/1530) reportó tener uno o más síntomas de COVID-19 (fiebre, tos, mialgias, cefalea, diarrea o vómitos, pérdida de gusto y/u olfato) y el 76,5% (1171/1530) restante correspondió a asintomáticos y a personas con registro clínico deficiente. Se calculó la sensibilidad de acuerdo a los días de evolución de la enfermedad, resultando 67,7% (IC95%: 59,8-74,9) para las muestras tomadas de 0 a 14 días después del inicio de los síntomas, 90,4% (IC95%: 81,9-95,7) para las tomadas a los 15-21 días y 94,0% (IC95%: 88,2-97,6) para aquellas que fueron tomadas con más de 21 días de evolución. La especificidad global del ensayo resultó ser del 100% (IC95%: 92,9-100,0), el VPP del 100% (IC95%: 99,7-100,0), el VPN del 18,1% (IC95%: 13,7-23,1), y el área ROC de 0,93 (IC95%: 0,92-0,93).

COVIDAR Test de ELISA IgG

Fueron analizadas un total de 159 muestras de pacientes con infección por SARS-CoV-2 de las cuales, 149 fueron reactivas, resultando una sensibilidad global de 93,7% (IC95%: 88,7-96,9). Cuarenta y tres pacientes (27,0%) reportaron

síntomas al momento de la toma de la muestra, mientras que los 116 (73,0%) restantes correspondieron a asintomáticos y a personas con registro clínico deficiente. Se calculó la sensibilidad del ensayo de acuerdo a los días de evolución, resultando 84,6% (IC95%: 65,1-95,6) para las muestras tomadas de 0 a 14 días posteriores al inicio de los síntomas, 100.0% (IC95%: 66,4-100,0) para las tomadas de 15 a 21 días y 100.0% (IC95%: 63,1-100,0) para aquellas que fueron tomadas con más de 21 días de evolución. La especificidad resultó ser del 100.0% (IC95%: 92,9-100,0), el VPP del 100.0% (IC95%: 97,6-100,0), el VPN del 83.3% (IC95%: 71,5-91,7), y el área ROC de 0.97.

Concordancia entre las pruebas

Se compararon los resultados obtenidos por CMIA con los hallados mediante ELISA y se obtuvo una concordancia porcentual del 96.03% con $k=0.916$, revelando una alta concordancia entre ellas).

DISCUSIÓN

Este estudio, en el que se evaluaron los resultados de más de 1500 muestras, demostró que estos ensayos disponibles en el mercado local tienen un desempeño aceptable en términos de sensibilidad y especificidad para la correcta identificación de individuos infectados con SARS-CoV-2. Asimismo, la alta concordancia analítica entre ellos evidencia la posibilidad de seleccionar el que mejor se adapte a las condiciones de cada laboratorio en lo que concierne a tecnologías disponibles, personal capacitado, posibilidades económicas, cantidad de muestras y tiempos de respuesta. No obstante, se halló que la sensibilidad de los ensayos varía dependiendo del momento de toma de la muestra respecto a la fecha de inicio de los síntomas. Si bien este cálculo está basado en una baja proporción de las muestras de individuos infectados que reportan tener síntomas, correspondiendo al 23.5% de las muestras analizadas por CMIA y al 27.0% de las analizadas por ELISA, estos hallazgos coinciden con los informados por otros autores¹⁵⁻¹⁷. Zhao et al., estudió 535 muestras de plasma correspondientes a 173 pacientes internados con infección confirmada por SARS-CoV-2, recolectadas durante el período de hospitalización. Reportó que un porcentaje menor al 40% presentó anticuerpos en los primeros 7

días desde el inicio de los síntomas y que, luego de 15 días de evolución de la enfermedad, el 100% presentaba anticuerpos totales, el 94,3% presentaba anticuerpos del tipo IgM, y el 79,8% del tipo IgG. Wajnberg et al., reportó que los anticuerpos IgG se desarrollan en un período de 7 a 50 días desde el inicio de los síntomas, con una mediana de 24 días desde el comienzo de los síntomas hasta alcanzar el nivel máximo de anticuerpos, y una mediana de 15 días desde la resolución de los síntomas hasta alcanzar el nivel máximo, sugiriendo que la franja de tiempo óptima para la obtención de la muestra para detectar anticuerpos es de 3 a 4 semanas desde el comienzo de los síntomas hasta 2 semanas después de la resolución de los mismos. Ojeda et al., informó que la sensibilidad del COVIDAR test de ELISA IgG era del 35% en muestras tomadas en fases tempranas de la infección, es decir, en los primeros 7 días desde el inicio de los síntomas. Luego de 2-3 semanas, la sensibilidad se incrementaba a 72-74% hasta alcanzar el 90,4% pasadas las 3 semanas desde el comienzo de la enfermedad. En coincidencia con lo último, en este trabajo se detectaron anticuerpos en más del 90% de los individuos infectados pasados los 21 días desde el inicio de síntomas, con los dos ensayos evaluados (Figura I). Específicamente con COVIDAR, se observó la misma tendencia: la sensibilidad del ensayo de ELISA aumentaba conforme aumentaban los días de evolución de la enfermedad. Cabe señalar también, que la percepción de los síntomas y el tiempo transcurrido desde su aparición depende de cada individuo y podría introducir variabilidad en el análisis.

Respecto a la capacidad de los ensayos de identificar a los individuos infectados, estudios previos reportan que la sensibilidad de los kits que utilizan la proteína de la nucleocápside viral (N) como antígeno es mayor que los que utilizan la proteína de la espícula (S), y que esta diferencia radica en la aparición más temprana de anticuerpos contra N¹⁸⁻²⁰. En contraste con esto último, encontramos diferencias significativas en la sensibilidad global entre los ensayos evaluados: COVIDAR utiliza antígenos obtenidos por técnica de ADN recombinante que representan la proteína S y un dominio de ésta que contiene el sitio de unión al receptor (RBD) y es más sensible que CMIA ($p=0,0033$) que detecta anticuerpos IgG contra la proteína N (Figura II).

En este trabajo no se estudió reactividad cruzada con otros coronavirus debido a la falta de disponibilidad de sueros positivos y a que otros autores reportan una baja proporción de falsos positivos como consecuencia de ésta²¹⁻²³. No obstante, Okba et al. comparó las secuencias de aminoácidos de otros betacoronavirus (SARS-CoV, MERS-CoV, hCoV-OC43 y hCoV-HKU1) y de alfacoronavirus (hCoV-229E y hCoV-NL63), y reportó que la proteína N de SARS-CoV-2 tiene un porcentaje de similitud del 90% con la del SARS-CoV, del 49% con MERS-CoV, del 34% con hCoV-OC43 y hCoV-HKU1, del 28% con hCoV-229E y del 29% con hCoV-NL63; y que la subunidad 1 de la proteína S tiene un porcentaje de similitud del 66% con SARS-CoV, del 24% con MERS-CoV, del 25% con hCoV-OC43 y hCoV-HKU1, del 24% con hCoV-229E y del 21% con hCoV-NL63²⁴. Esto permitiría deducir que hay una alta probabilidad de tener cruces serológicos con SARS-CoV en aquellos ensayos que utilicen la proteína N como antígeno, pero ésta disminuye frente a otros betacoronavirus (más aún frente a alfacoronavirus). La probabilidad de reactividad cruzada en ensayos que utilizan la subunidad 1 de la proteína S como antígeno, aunque menor, guardaría la misma relación.²⁴

Los altos valores predictivos positivos obtenidos (desde 98.4% hasta 100%) podrían relacionarse con la alta especificidad de los kits evaluados y señalan que, frente a un resultado positivo, la probabilidad de que un individuo esté o haya estado infectado es alta. Por esta razón, se podría evaluar la factibilidad de utilizar estas técnicas para tomar decisiones a nivel de salud pública de manera confiable y mitigar los efectos de la pandemia. En contraste, el valor predictivo negativo de CMIA es bajo (18.1%), lo cual demanda mayor cautela al momento de interpretar un resultado de este tipo. COVIDAR es, en este sentido, la técnica con mejor desempeño evaluada en este estudio. Resulta fundamental entonces, para la correcta interpretación de los resultados, no dejar de lado el contexto clínico y epidemiológico de la investigación serológica.

Tal como se mencionó anteriormente, los ensayos de detección de anticuerpos no son utilizados como pruebas diagnósticas de la infección por SARS-CoV-2, razón por la cual son excluidos de los algoritmos puestos en marcha para la detección de individuos infectados y, por lo tanto, la identificación de los casos está sujeta a la sensibilidad de la definición de caso sospechoso

pese a que la proporción de individuos asintomáticos pero infectados es crítica desde el punto de vista epidemiológico. No obstante, resulta oportuno destacar que al momento del desarrollo de este artículo no se encontraban disponibles en el mercado local las pruebas de detección cualitativa del antígeno (Ag) del SARS-CoV-2 en muestras de hisopado nasal/nasofaríngeo, pruebas de diagnóstico rápidas y costo efectivas que en la actualidad juegan un rol fundamental en la lucha contra la COVID-19. En suma y para concluir, en este trabajo se presenta evidencia de que los ensayos de detección de anticuerpos pueden utilizarse como complemento de las técnicas moleculares y que son una herramienta más a tener en cuenta en el abordaje de esta pandemia.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a los doctores Sandra Gallego, Lorena Spinsanti, Brenda Konigheim, Sebastián Blanco, Adrián Díaz, Juan Javier Aguilar, María Elisa Rivarola y Mauricio Beranek, integrantes del grupo de científicos del Instituto de Virología Dr. J. M. Vanella de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba e involucrados en el análisis de muestras por PRNT, por su generosidad al aportar los resultados. También, especialmente, agradecemos a Sebastián Blanco por su ayuda en la redacción de esta publicación.

Conflictos de intereses

Todos los autores de este trabajo declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. WHO. Disease outbreak news: 5 January 2020. [Internet]. 2020 [Citado 2020 dic 15] Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/>.
2. 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;588:E6.
3. 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;382(8):727-33.
4. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44.
 5. WHO. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. [Internet]. 2020 [Citado 2020 dic 15]. Disponible en:<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
 6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
 7. Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, St George K, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio.* 2020;11(2):e00722-20.
 8. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med.* 2020;26(8):1200-4.
 9. Winichakoon P, Chaiwarith R, Liwsrisakun C, Salee P, Goonna A, Limsukon A, et al. Negative Nasopharyngeal and Oropharyngeal Swabs Do Not Rule Out COVID-19. *J Clin Microbiol.* 2020;58(5):e00297-20.
 10. Krammer F, Simon V. Serology assays to manage COVID-19. *Science.* 2020;368(6495):1060-61.
 11. Seed P. DIAGT: Stata Module to Report Summary Statistics for Diagnostic Tests Compared to True Disease Status. Boston College Department of Economics. 2001.
 12. Campbell I. Chi-squared and Fisher-Irwin tests of two-by-two tables with small sample recommendations. *Stat Med.* 2007; 26(19):3661-75.
 13. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol.* 2010;5(9):1315-6.
 14. Gambino CM, Lo Sasso B, Colomba C, Giglio RV, Agnello L, Bivona G, et al. Comparison of a rapid immunochromatographic test with a chemiluminescence immunoassay for detection of anti-SARS-CoV-2 IgM and IgG. *Biochem Med.* 2020;30(3):030901.
 15. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(16):2027-34.
 16. Wajnberg A, Mansour M, Leven E, Bouvier NM, Patel G, Firpo-Betancourt A, et al. Humoral response and PCR positivity in patients with COVID-19 in the New York City region, USA: an observational study. *Lancet Microbe.* 2020; 1(7):e283-e289.
 17. Ojeda DS, Gonzalez Lopez Ledesma MM, Pallarés HM, Costa Navarro GS, Sanchez L, Perazzi B, et al. Emergency response for evaluating SARS-CoV-2 immune status, seroprevalence and convalescent plasma in Argentina. *PLoS Pathog.* 2021; 17(1):e1009161.
 18. Caini S, Bellerba F, Corso F, Díaz-Basabe A, Natoli G, Paget J, et al. Meta-analysis of diagnostic performance of serological tests for SARS-CoV-2 antibodies up to 25 April 2020 and public health implications. *Euro Surveill.* 2020;25(23):2000980.
 19. Kontou PI, Braliou GG, Dimou NL, Nikolopoulos G, Bagos PG. Antibody Tests in Detecting SARS-CoV-2 Infection: A Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(5):319.
 20. Liu W, Liu L, Kou G, Zheng Y, Ding Y, Ni W, et al. Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-Based Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Detecting Antibodies against SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol.* 2020; 58(6):e00461-20.
 21. Paiva KJ, Grisson RD, Chan PA, Huard RC, Caliendo AM, Lonks JR, et al.

- Validation and performance comparison of three SARS-CoV-2 antibody assays. *J Med Virol.* 2021; 93(2):916-23.
22. Tang MS, Hock KG, Logsdon NM, Hayes JE, Gronowski AM, Anderson NW, et al. Clinical Performance of Two SARS-CoV-2 Serologic Assays. *Clin Chem.* 2020; 66(8):1055-62.
23. Grzelak L, Temmam S, Planchais C, Demeret C, Tondeur L, Huon C, et al. A comparison of four serological assays for detecting anti-SARS-CoV-2 antibodies in human serum samples from different populations. *Sci Transl Med.* 2020;12:eabc3103.
24. Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26(7):1478-88.

MATERIALES GRÁFICOS

Tabla 1. Características de los ensayos serológicos evaluados.

ENSAYO	ANTIGENO SARS-CoV-2	INMUNOGLOBULINA DETECTADA	FORMATO	INTERPRETACION DE RESULTADOS
SARS-CoV-2 IgG, Abbott Laboratories	Nucleocápside	IgG	Inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA)	≥ 1.4 POSITIVO < 1.4 NEGATIVO
COVIDAR Test IgG	Spike y RBD	IgG	ELISA	M DO 450nm > CO + 10% REACTIVO M DO 450 nm < CO - 10% NO REACTIVO CO -10 % M DO 450 nm < M DO 450 nm < CO + 10% ZONA GRIS

Tabla 2. Características de las muestras utilizadas para evaluar especificidad.

CANTIDAD DE MUESTRAS (n)	VIH	CHLAMYDIA	MYCOPLASMA	INFLUENZA A	INFLUENZA B	EBV	CMV	HBC	SIFILIS	HAV	AgNS1	IgM DEN	PCR DEN
11	■												
9												■	
6											■	■	
3											■		
2		■	■										
2	■									■			
2	■						■						
2	■					■	■						
1	■	■	■										
1				■									
1			■				■						
1	■		■						■				
1			■		■								
1			■			■	■						
1			■										
1	■							■		■			
1	■									■			
1	■							■					
1							■			■	■	■	
1													■

Figura I. Sensibilidad de los métodos estratificada según días de evolución.

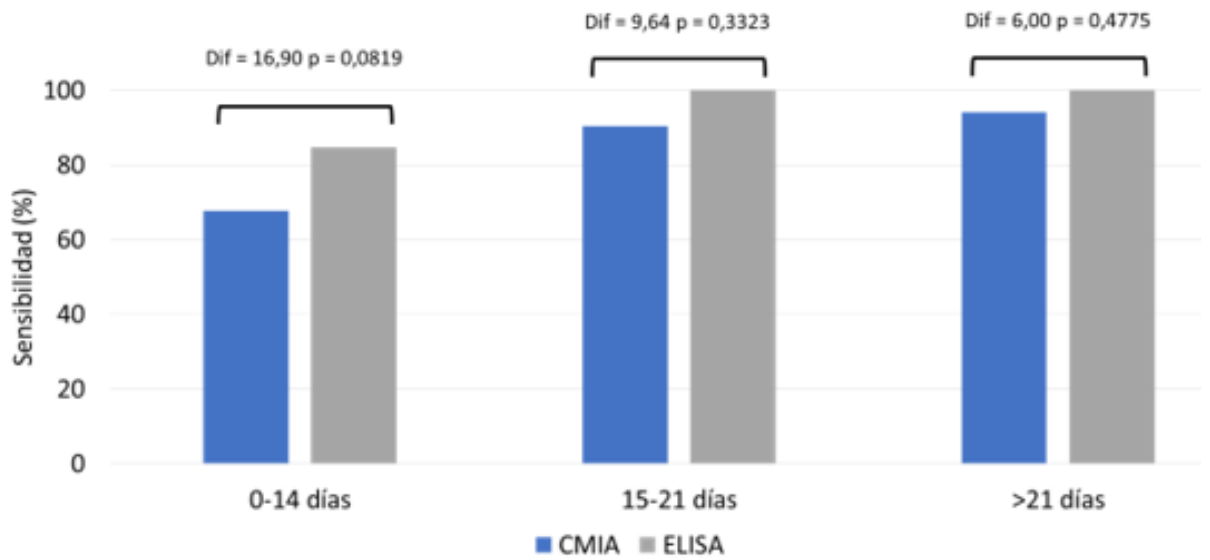


Figura II. Sensibilidad de los métodos

