

Estudio de Determinación de anticuerpos IgG en población de las mayores aglomeraciones urbanas de Chile.

8 de Enero de 2021

INTRODUCCIÓN

El 30 de diciembre de 2019 se declararon los primeros casos de neumonía de causa desconocida reportados a la Comisión Nacional de Salud de China, en Wuhan. Desde entonces, se identificó un COVID-19.

Posteriormente, los casos comenzaron a expandirse por múltiples países del planeta, declarándose el mes de marzo del 2020 la situación de pandemia por la Organización Mundial de la Salud. En Chile, el primer caso confirmado de SARS-CoV-2 ocurrió en la ciudad de Talca el día 3 de marzo, con una posterior diseminación y aumento progresivo de casos en todas las regiones del país, produciendo a la fecha aproximadamente 635.000 casos confirmados y 17.000 muertes en el país. El diagnóstico de COVID-19 en su etapa aguda se realiza con la técnica de PCR, tanto en sujetos sintomáticos, como en sujetos asintomáticos. En estos últimos, resulta de utilidad establecer programas persistentes de pesquisa con búsqueda activa de casos, lo que es de relevancia en el manejo de la pandemia con el fin de potenciar el testeo y la posterior trazabilidad y aislamiento de casos y contactos.

Complementario a la detección de SARS-CoV-2 por técnicas moleculares, existe la alternativa de detectar anticuerpos de tipo IgM e IgG en etapas posteriores a la infección (en general desde la semana de infección en adelante), lo que tiene mayor utilidad en estudios epidemiológicos que buscan establecer, por ejemplo, la seroprevalencia de una población determinada. En la actualidad, existen varios tests comerciales para la detección rápida de IgM e IgG para SARS-CoV-2, que exhiben resultados variables. Entre las ventajas de estos test, se puede mencionar la rapidez en la entrega del resultado y la facilidad para aplicar el examen, que se realiza con una gota de sangre, en general obtenida luego de un pinchazo en el pulpejo del dedo.

Como medidas de control de la pandemia, el Ministerio de Salud ha implementado múltiples estrategias y actividades de educación, prevención y diagnóstico. Una de estas estrategias es la búsqueda activa de casos (BAC), la cual ha sido implementada a lo largo del país, en parte, por distintos Servicios de Salud, dependientes de la Subsecretaría de Redes Asistenciales (SSRA). Para este propósito, se instalan estaciones de toma de muestra en sitios de alta circulación de población general, lo que permite tomar un alto número de muestras en población aleatoria en una zona geográfica determinada.

El Instituto de Sistemas Complejos de Ingeniería (ISCI) ha desarrollado en el último tiempo diversas estrategias y herramientas de datos relacionados a la movilidad de la población durante el periodo

en pandemia (ver <https://covidanalytics.isci.cl>). Estos análisis son posibles gracias a la alianza forjada entre ISCI y ENTEL Ocean, quien provee los datos de conexiones de teléfonos móviles a la infraestructura de telecomunicaciones.

En este contexto, actualmente ISCI pone a disposición de todos los SEREMIS de Chile una plataforma de visualización de mapas de calor que combina datos de movilidad y datos epidemiológicos –que ISCI recibe en virtud del convenio firmado con el Minsal y el Ministerio de Ciencias– que ha permitido hasta ahora identificar sectores en cada región de Chile donde priorizar testeo para BAC en horario laboral. La metodología para este testeo estratégico consiste en identificar las zonas censales en las que el número probable de casos activos por mt2 es mayor. Para ello, se le imputa al flujo de llegada a una zona censal, la proporción de casos activos de la zona censal de origen. El resultado principal es un índice BAC para cada zona censal. Se espera que este procedimiento aumente la probabilidad de encontrar casos activos aún asintomáticos, tanto por el hecho de que la densidad de casos es mayor como por el hecho de que la logística de toma de muestras se ve facilitada al ocurrir en horario laboral. La Figura 1 muestra un ejemplo del mapa de calor, para las comunas de Santiago y Estación Central, que permite visualizar este “índice BAC” que ISCI genera.

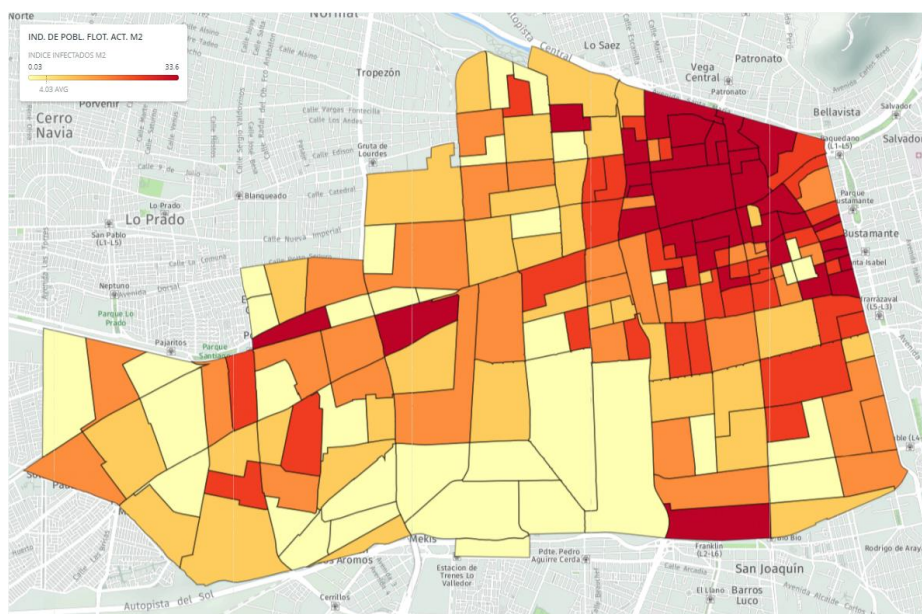


Figura 1. Mapa de calor que permite visualizar el índice de BAC.

Elaboración: ISCI

En el marco de esta colaboración para testeo estratégico en BAC se ha considerado oportuno explorar nuevas alternativas para identificar la población expuesta al virus e intentar correlacionar exposición a otras variables geográficas, socioeconómicas y/o de comportamiento individual. La determinación de seroprevalencia constituye un medio susceptible de cumplir con este propósito.

En el presente proyecto, ISCI, la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, y la Subsecretaría de Redes Asistencial (SSRA) proponen realizar un estudio para conocer la seroprevalencia de la población en las mayores aglomeraciones urbanas del país. Para ello se propone realizar test serológicos rápidos para detección de IgG en estaciones de tomas de muestra dedicadas. Estas estaciones de toma de muestras serán ubicadas estratégicamente en diferentes lugares de cada centro urbano con el fin de, tras aplicar técnicas estadísticas, obtener muestras representativas de la población. Esto permitirá, rápidamente, generar una gran base de datos para las mayores aglomeraciones urbanas de Chile. Se propone implementar la estrategia de testeo de detección de anticuerpos Ig G de SARS-CoV-2 en diferentes regiones del país a partir del mes de Febrero 2021, aprovechando la disponibilidad de más de 300.000 tests rápidos para la detección de anticuerpos IgG por parte de la SSRA.

OBJETIVO

Conocer en corto tiempo la seroprevalencia de anticuerpos IgG para SARS-CoV-2 en población general de las mayores aglomeraciones urbanas del país, segmentando dicha población en términos de género, rango etario, y domicilio, entre otros.

MÉTODO

Se realizará un estudio descriptivo, prospectivo y estadístico en participantes voluntarios, invitados en la vía pública. El proyecto contempla la toma de datos de manera continua en 50 a 70 estaciones de toma de muestra especializadas, pero considera una entrega en tiempo real de resultados y análisis de acuerdo tan pronto una masa crítica de datos sea obtenida, a través de una plataforma ISCI especializada, ya construida y en estado operativo (ver anexo 1). En la toma de muestra se incluirá a todos los sujetos que, de manera voluntaria y luego de la firma de un consentimiento informado quieran participar y que sean mayores de 18 años de edad. Se excluirá a los sujetos menores de 18 años y a quienes no tengan las condiciones físicas o de capacidad intelectual para comprender adecuadamente su participación en el estudio. Las estaciones se ubicarán en sitios de alto flujo de personas, determinados dinámicamente por el ISCI, con el objetivo de maximizar el tamaño de la muestra representativa.

En el momento en que los sujetos decidan participar del estudio, se les tomará la muestra de una gota de sangre con microlanceta en el pulpejo del dedo por parte de personal de salud dispuesto por la SSRA, presente en la estación de toma de muestra. La determinación de anticuerpos IgG para SARS-CoV-2 se realizará de manera cualitativa (positivo o negativo) utilizando los kits comerciales dispuestos por SSRA o ISCI, de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Mas específicamente, los tests que se utilizarán son

- El ensayo BioMedomics para detección de IgG e IgM anti SARS- CoV-2 a través de la técnica de inmunocromatografía, en posesión de ISCI. El test BioMedomics fue evaluado e informado positivamente por el Laboratorio de Infectología y Virología Molecular, Red de Salud UC CHRISTUS – Pontificia Universidad Católica de Chile, reporte que se adjunta.
- El ensayo ONSITE CTK BIOTECH COVID-19 IgG/IgM Rapid test. en posesión de la SSRA. Este test ha sido validado por el Instituto de Salud Pública del Ministerio de Salud. El informe de verificación de la ficha técnica se encuentra adjunto. SSRA disponibilizará no menos de 180,000 kits para este estudio.

Se invitará al participante a contestar una breve encuesta previo a la toma de muestras, de modo de levantar información relevante para el análisis de seroprevalencia. La participación será de manera anónima, ya que en ningún momento se solicitará el nombre, rut, número de teléfono o dirección de correo electrónico del individuo. En esta encuesta se preguntará, entre otros, por datos biodemográficos generales, antecedentes (si existen) de resultados de exámenes de laboratorio para SARS-CoV-2 (PCR y/o serología), antecedentes de vacunación para SARS-CoV-2, domicilio y dirección del lugar de trabajo –que se agregará posteriormente a nivel de comuna censal que es a la unidad para la cual se conoce movilidad—e información de movilidad, tanto en términos de frecuencia como respecto del modo de transporte. Los datos serán ingresados por personal de salud previsto por la SSRA, presente en la estación de toma de muestra, a un sitio web desarrollado por ISCI, lo que permitirá ir generando de manera inmediata la base de datos, al mismo tiempo que se podrá chequear in situ que los datos ingresados sean válidos. La encuesta, disponible privadamente en el sitio web ya desarrollado, está disponible como Anexo 1.

El resultado del estudio de anticuerpos IgG para SARS-CoV-2 será dado a conocer al participante, si así lo desea, luego de 15 minutos y no tendrá ningún tipo de valor diagnóstico y no será utilizado para determinar conducta clínica, ya que se enmarcará dentro de un estudio de investigación.

Se define como resultado positivo para la detección de anticuerpos IgG para SARS-CoV-2, la presencia de banda control más la presencia de banda “IgG” del test. Se define como resultado negativo para la detección de anticuerpos IgG para SARS-CoV-2, la presencia de banda control y ausencia de la banda “IgG” del test. Se define como resultado inválido para la detección de anticuerpos IgG para SARS-CoV-2, la ausencia de la banda control, independiente de la presencia o ausencia de la banda “IgG” del test. El resultado del test será determinado por personal de salud presente en la estación de toma de muestra.

ISCI será el responsable del manejo y análisis de los datos obtenidos, los que serán ingresados a través de la plataforma informática mencionada, especialmente desarrollada para fines de este estudio y que cuenta con los niveles de seguridad y anonimización para la información obtenida. Adicionalmente ISCI será el responsable de indicar cada semana a SSRA la ubicación de cada estación de toma de muestra. La Facultad de Medicina será el asesor científico-clínico del proyecto y el SSRA proveerá las estaciones de toma de muestra especializadas, incluyendo el personal de salud idóneo para la toma de gota de sangre y apoyo al ingreso de datos a la plataforma del estudio. El personal será debidamente entrenado por los asesores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, así como por personal de la SSRA. El ISCI será responsable del desarrollo global del estudio,

coordinando el adecuado traslado de los tests con la SSRA, la implementación de las estaciones, y la recepción y análisis de los datos a través de sus servidores y equipo de investigadores.

TAMAÑO MUESTRAL Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La muestra del estudio será por conveniencia estimándose, conservadoramente, una participación aproximada de 80 a 120 sujetos por día laboral por estación de toma de muestra. De este modo, se espera que para el período entre el 1 de Febrero y el 30 de Abril se tenga una base de datos no inferior a 4,000 individuos por cada estación de toma de muestras. Se pretende implementar entre 50 y 70 estaciones de toma de muestra a lo largo del país.

Dado que se trata de un estudio observacional, se usarán técnicas estadísticas de *matching* para ajustar covariables que aproximen el experimento ideal que se obtendría si se pudiese controlar la muestra. Los métodos de *matching* permiten obtener simplicidad conceptual y transparencia, y permite integrar análisis cualitativos y cuantitativos. De hecho, presentan la gran ventaja de separar el estudio observacional en dos etapas, lo que promueve su objetividad y lo hace menos sensible a sesgos ocultos. Para detalles recientes de técnicas de *matching* en estudios observacionales grandes ver Bennett, Vielma y Zubizarreta (2019).¹ En forma paralela, se utilizarán métodos estadísticos de muestreo para generar estimadores poblacionales. Dichos métodos han sido utilizados por la CDC en estudios similares al propuesto.²

RESULTADOS ESPERADOS

El presente estudio pretende, en un corto tiempo, conocer la seroprevalencia de anticuerpos IgG para SARS-CoV-2 en la población general de las mayores aglomeraciones urbanas del país.

Conocer la seroprevalencia de anticuerpos IgG para SARS-CoV-2 en cientos de miles de sujetos de todas las regiones del país aportará información clave y actualizada para el diagnóstico de situación de la pandemia en el país y podría ayudar a generar mejores estrategias para el mejor enfrentamiento de ella. En particular, dado el diseño de la encuesta, ISCI podrá procesar el contacto de la población con el virus en función de diferentes características; se podrá conocer, por ejemplo, si el virus es más prevalente en hombres o mujeres, o si es más prevalente en ciertos grupos etarios, o en aquellas personas de mayor movilidad, o en personas que usan más el transporte público. Dependiendo de los tamaños de las muestras, se podrán entregar inferencia desagregada espacialmente a nivel de Servicio de Salud o comuna. Importantemente se podrá entregar información de los cambios de seroprevalencia en el tiempo, en particular a medida que avanza la

¹ Bennett, M., Vielma, J.P. and Zubizarreta, J.R. (2019), "Building Representative Matched Samples with Multi-valued Treatments in Large Observational Studies" <https://arxiv.org/pdf/1810.06707.pdf>

² Harvers et al (2020), "Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in Six Sites in the United States, March 23-May 3, 2020" <https://doi.org/10.1101/2020.06.25.20140384>

campana de vacunaci3n. Todos estos resultados podrían –si es que así se acuerda– ser puestos a disposici3n del p3blico general en visualizadores que ISCI dispone. ISCI tiene ya experiencia acumulada en generar dichos visualizadores (ver <https://covidanalytics.isci.cl> para visualizadores de informaci3n de movilidad y de consumo energ3tico). De hecho, una maqueta de visualizador para RM ya est1 construida, y se puede ver en el Anexo 2.

Se destaca el esp3ritu colaborativo de esta iniciativa, entre el mundo acad3mico (ISCI y Facultad de Medicina de la Universidad de Chile) y el Ministerio de Salud (a trav3s de la SSRA).

Proponentes

- Leonardo Basso, Director Instituto Sistemas Complejos de Ingenier3a (ISCI) & Prof. Titular Universidad de Chile
- Miguel O’Ryan, Profesor Titular Instituto de Ciencias Biom3dicas e Investigador Asociado del Instituto Milenio de Inmunidad e Inmunoterapia, Facultad de Medicina, Universidad de Chile .
- Denis Saur3, Investigador Instituto Sistemas Complejos de Ingenier3a (ISCI) & Prof. Asistente Universidad de Chile
- Juan Pablo Torres, Profesor Asociado, Departamento de Pediatr3a Oriente y Director de Innovaci3n, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
- Emilio Santelices C, Acad3mico, Escuela Salud P3blica, Universidad de Chile.

ANEXO 1.

Encuesta a individuos que participan de estudio de seroprevalencia.

ISCI
INSTITUTO
SISTEMAS COMPLEJOS
DE INGENIERÍA

Formulario Seroprevalencia

Servicio de Salud
Metropolitano
Central
Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

Información del individuo

Edad

Sexo Biológico Mujer Hombre

País de origen

Tipo de sangre A B AB O No sé

Historial Médico Hipertensión Diabetes Enfermedad respiratoria Enfermedad cardiovascular Obesidad severa

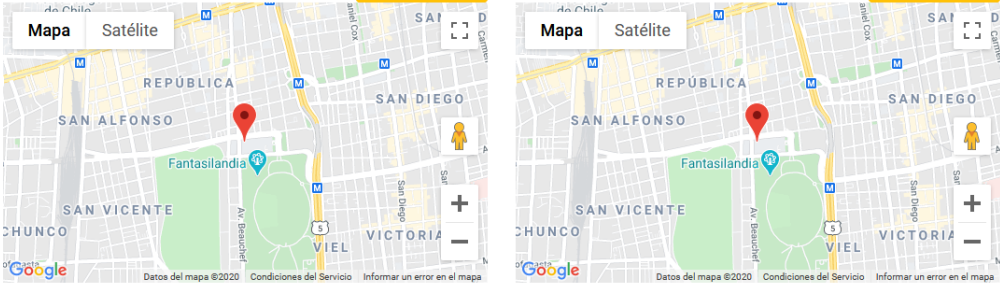
PCR Previo Positivo Negativo No realizado

IGG Previo Positivo Negativo No realizado

Domicilio

Dirección Trabajo

Buscar dirección



Método transporte

Frecuencia de movilidad

Información del test

Resultado del test Negativo Positivo No concluyente Inválido

Código del test

Lugar

Funcionario

Enviar