

INFORME del GTM ¹ sobre “Posibilidad de usar agrupamiento de muestras para los test de antígenos”

Fecha: 16 Marzo 2021

El agrupamiento de muestras para su análisis conjunto o “*pooling*” es un método empleado en el diagnóstico de muestras potencialmente infecciosas que a priori ofrece las ventajas del ahorro de coste y tiempo en comparación con el análisis individualizado de cada una de ellas. Durante la pandemia de COVID-19 este método se ha implementado para agrupar muestras nasofaríngeas de varias personas y analizarlas conjuntamente mediante RT-PCR (1).

El agrupamiento de muestras (generalmente un número entre 10-20 muestras) implica mezclar varias muestras en un “lote” o muestra combinada, y luego analizarla con una prueba de diagnóstico. Si la muestra es negativa, se consideran negativas todas las muestras del lote. En cambio, si la muestra es positiva, se considera que el lote combina mezclas positivas y negativas y es necesario analizar las muestras individuales o lotes de menor tamaño para separar las positivas de las negativas. El potencial ahorro de recursos proviene de los casos en los que todas las muestras del lote son negativas, por lo que el método de agrupación de muestras funciona bien cuando hay una baja prevalencia de casos.

Sin embargo, debido a la dilución de cada muestra individual por las otras muestras, esto repercutiría en una menor cantidad de material viral disponible para detectar, por lo que existe una mayor probabilidad de falsos negativos, particularmente si no se validan adecuadamente. Es una aproximación útil en situaciones de escasez de reactivos y/o número de muestras a analizar elevado, para reducir costes y acelerar los procesos de cribado, especialmente en momentos de baja incidencia.

Pero para emplear de forma fiable el diagnóstico con agrupamiento de muestras, hay que considerar una serie de factores. Es fundamental asegurarse que la técnica utilizada para evaluar las muestras agrupadas tenga una **alta sensibilidad** y una **alta especificidad**. Aquellas pruebas diagnósticas que de entrada muestren una baja sensibilidad, especialmente durante la ventana crítica de 14 días después del inicio de los síntomas (2,3), las hace inadecuadas para el “*pooling*”. Este problema también está íntimamente ligado al **límite de detección (LOD)** (4). Como se ha

¹ El Grupo de Trabajo Multidisciplinar (GTM) asesora y apoya al Ministerio de Ciencia e Innovación en materias científicas relacionadas con la COVID-19 y sus consecuencias futuras. El [GTM](#) está compuesto por: José M. Ordovás (Presidente), Mariano Esteban, Rocío García-Retamero, Beatriz González López-Valcárcel, Alfonso Gordaliza, Marco Inzitari, Pedro Jordano, Itziar de Lecuona, Laura M. Lechuga, Ramón López de Mántaras, José Molero, Agustín Portela, Diego Puga, José Javier Ramasco, Francisco Sánchez-Madrid y Alfonso Valencia. Enric Banda actúa como observador, y Maria Sol Serrano Alonso como secretaria. Todos los componentes del GTM colaboran de forma desinteresada con el Ministerio de Ciencia e Innovación.

comentado antes, el material viral estará más diluido en muestras agrupadas que en una sola muestra positiva, especialmente en entornos de baja prevalencia. Por tanto, dependiendo del LOD, una prueba puede declarar incorrectamente como negativo un grupo que contiene una muestra positiva. Además, el LOD también debe considerarse cuando se diseña la forma de realizar el muestreo de la agrupación. Esto significa que solo algunas técnicas (por ejemplo, el test cuantitativo de RT-PCR) serían candidatas apropiadas para el “pooling”, mientras que las pruebas rápidas para COVID-19 (antígenos, anticuerpos) no son buenas candidatas.

Hay que recordar que los test rápidos de antígeno comerciales no son tan sensibles como la PCR y por eso deben emplearse en pacientes sintomáticos o cuando hay una incidencia elevada de la infección y, de todas formas, sería aconsejable confirmar los negativos con una PCR. Por eso estos test de antígenos no están indicados en cribado y mucho menos para “pooling”. Además del importante factor de la sensibilidad, habría que tener en cuenta también el bajo precio actual de los test de antígenos, y la rapidez en obtener resultados, por lo que no estaría compensado ni el ahorro en coste ni en tiempo con la logística de hacer la agrupación de las muestras, su tratamiento y su medida.

Tan solo se ha encontrado en la literatura una publicación *preprint* (sin evaluación por pares) (5) donde se propone una estrategia de agrupación de muestras para analizar mediante pruebas rápidas de antígenos. Los datos de este trabajo muestran cómo la combinación de hasta 20 muestras puede ampliar la vigilancia con test de antígenos, incluso si un grupo contiene solo una muestra positiva. Sin embargo los experimentos realizados son sumamente escasos y adolecen de un mal diseño metodológico en cuanto a la agrupación de las muestras, por lo que sus resultados no son fiables.

En resumen, aunque el “pooling” implica una reducción significativa en el coste y tiempo de las pruebas de diagnóstico, siendo en general más ventajoso que analizar muestras individuales, sólo está indicado cuando hay una prevalencia baja y se emplean técnicas de diagnóstico de alta precisión y sensibilidad. Este claramente no es el caso de los test de antígenos comerciales de los que se dispone actualmente.

Referencias

1. Yelin I, Aharony N, Tamar ES, et al. Evaluation of COVID-19 RT-qPCR test in multi-sample pools [published online ahead of print May 2, 2020]. *Clin Infect Dis*. (doi: [10.1093/cid/ciaa531](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa531)).
2. Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False negative tests for SARS-CoV-2 infection—challenges and implications. *N Engl J Med*. 2020; 383(6):e38.
3. Tang MS, Hock KG, Logsdon NM, et al. Clinical performance of two SARS-CoV-2 serologic assays. *Clin Chem*. 2020; 66(8):1055–1062.
4. Schisterman EF, Vexler A. To pool or not to pool, from whether to when: applications of pooling to biospecimens subject to a limit of detection. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008; 22(5):486–496.
5. N. Salcedo, A. Harmon, B. Brooke Herrera. Pooling of samples for SARS-CoV-1 2 detection using rapid antigen tests. medRxiv preprint (doi: [10.1101/2021.02.09.21250610](https://doi.org/10.1101/2021.02.09.21250610))

