



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN



## INFORME DEL GRUPO DE ANALISIS CIENTÍFICO DE CORONAVIRUS DEL ISCIII (GACC-ISCIII)

### ENCUESTAS DE SEROVIGILANCIA

*\* Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en la fecha de su elaboración y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias*

### RESUMEN DIVULGATIVO

Los denominados estudios de serovigilancia son herramientas epidemiológicas que permiten conocer, a partir de muestras de suero de las personas, qué proporción de una población definida ha generado anticuerpos específicos frente a una enfermedad infecciosa. Esta información revela el estado inmunitario de la población frente al agente infeccioso, y permite estimar qué porcentaje de la gente estudiada ha estado en contacto con el agente infeccioso - incluidas personas asintomáticas- o qué personas han desarrollado anticuerpos tras una vacunación.

Las encuestas de serovigilancia se enmarcan dentro de los estudios epidemiológicos descriptivos y aportan información en término de persona, lugar y tiempo sobre la influencia de una infección –o vacunación- en la población. Si el estudio se ciñe a un momento puntual del tiempo [se denomina encuesta de seroprevalencia](#) y estima el porcentaje de personas que han desarrollado anticuerpos hasta ese momento.

La validez de la información que proporcionan los estudios de serovigilancia depende de que el diseño de la encuesta y la selección y reclutamiento de los participantes permitan representar a la población que se quiere estudiar, y de que la medida de los anticuerpos se realice con una prueba suficiente sensibilidad y especificidad.

Los estudios de seroprevalencia están teniendo protagonismo durante la pandemia de COVID-19, con numerosas iniciativas a escala local y nacional en muchos países. En España destaca la [encuesta ENECOVID-19](#), desarrollada por el Ministerio de Sanidad y el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) [sobre más de 60.000 participantes](#) para aportar datos a escala provincial, autonómica y nacional. Cabe recordar que este tipo de estudios tienen una larga tradición en la epidemiología española.

En definitiva, los estudios de seroprevalencia para COVID-19 de base poblacional tienen mucha relevancia en términos de salud pública, aunque es importante conocer sus limitaciones. La información que aportan puede ser clave para conocer bien el impacto y distribución de la enfermedad en la población, y para aplicar diferentes estrategias epidemiológicas.

## INFORME COMPLETO

Las **encuestas** o **estudios de serovigilancia** son herramientas de vigilancia epidemiológica que permiten conocer, a partir de muestras de suero, la proporción de personas de una población bien definida que ha generado anticuerpos específicos para una enfermedad, bien sea a través de infección natural o de una vacunación [1, 2]. Sus objetivos suelen ser estimar la frecuencia de infecciones pasadas y/o valorar el estado inmunitario de la población frente al agente de interés. Mientras que los sistemas de vigilancia de notificación de casos recogen habitualmente la información de los individuos enfermos, los estudios serológicos permiten identificar también personas asintomáticas expuestas al agente infeccioso, por lo que ambos sistemas son complementarios a la hora de valorar la repercusión de esa infección en la población.

Los estudios seroepidemiológicos son estudios epidemiológicos descriptivos, porque aportan información específica sobre la distribución de anticuerpos en términos de **persona** – diferencias según características individuales como edad o sexo, o según grupo al que pertenezca-, **lugar** - qué entorno geográfico o funcional se estudia (por ejemplo, un establecimiento colectivo)- y **tiempo** –periodo al que se refieren los resultados o cambios entre periodos.

Si el estudio se ciñe a un momento puntual del tiempo se llama encuesta de seroprevalencia (la definición de “prevalencia” puede consultarse en el informe [Glosario de términos epidemiológicos](#) del Grupo), y refleja cuantas personas han desarrollado anticuerpos hasta ese momento, pero no permite estudiar la transmisión actual de la enfermedad. Para poder medir la evolución de la infección se utilizan encuestas repetidas en muestras independientes o **estudios de cohortes**, de diseño longitudinal, con muestras seriadas en la misma población. En cualquier caso, la validez de la información que proporcionan depende de que el diseño de selección y reclutamiento de los participantes permita que representen realmente a la población que se quiere estudiar (población general, grupos de riesgo, colectivos específicos...), y de que la medida de los anticuerpos se realice con un test adecuado, con suficiente sensibilidad y especificidad para los fines que se plantean.

En términos de salud pública, los estudios más relevantes son los de base poblacional, que dan una imagen sobre el estado inmunitario a partir de una muestra aleatoria de personas de población general, y permiten, además, hacer estimaciones sobre la letalidad de la enfermedad.

Los estudios de seroprevalencia tienen ya una larga tradición en la epidemiología española. Son ya clásicos los estudios sobre la seroprevalencia frente al virus de la polio impulsados en los años 1950 y 1960 por la Escuela Nacional de Sanidad, hoy parte del Instituto de Salud Carlos III. Estos trabajos permitieron entender la proporción y distribución geográfica de las personas que estaban inmunizadas a esa enfermedad, proporcionando un conocimiento vital que ayudó a que, 25 años después, se eliminase esta enfermedad en España, de la mano de intensas campañas de vacunación y de la mejora de las condiciones de vida[3–5].



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

A nivel nacional hay que destacar también las dos encuestas nacionales de seroprevalencia de 1996 y 2018[6], en las que el ISCIII ha jugado también un papel muy importante

Además, estos estudios son básicos para las enfermedades vacunables. Gracias a su información sobre la distribución de los anticuerpos por grupos de edad en España frente a paperas, tosferina o tétanos, por ejemplo, se han modificado y adaptado los calendarios vacunales a la situación inmunológica en cada momento. Esta información sobre inmunidad colectiva es muy importante en salud pública: se busca conseguir que haya una proporción de individuos inmunes frente a un microorganismo en una población (por ejemplo, sarampión) suficientemente alta como para hacer que la circulación del virus sea más difícil, disminuyendo, por tanto, la probabilidad de infección también en los individuos no protegidos o no vacunados por cualquier causa (inmunidad de rebaño). Los datos de seroprevalencia de otras infecciones como VIH o hepatitis han proporcionado también valiosas piezas de la foto sobre la situación epidemiológica de estas enfermedades, que complementa la obtenida por las redes de vigilancia.

En el caso de COVID-19, se están desarrollando numerosas iniciativas [7–9] para conocer la distribución que ha tenido la infección por SARS-Cov-2, tanto a nivel nacional como regional o local, y están siendo también habituales los estudios dirigidos a colectivos concretos (sobre todo sanitarios, por su elevado riesgo laboral de exposición al virus [10, 11]). El ejemplo más cercano y completo en España es el estudio [ENECOV-19](#), que proporciona estimaciones sobre la proporción de personas en España que tienen anticuerpos frente a SARS-Cov-2 para España, por comunidades autónomas y por provincias. De nuevo, estos estudios se plantean como método complementario a las estrategias más clásicas de vigilancia (i.e. la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, [RENAVE](#)), basadas en registros de casos declarados (5).

La disponibilidad de datos de seroprevalencia tiene especial interés para estudiar la infección por SARS-Cov-2, dado que el cuadro clínico asociado a este coronavirus es muy variado: hay personas que permanecen totalmente asintomáticas, otras tienen síntomas vagos y poco específicos (malestar, diarrea, dolor de cabeza...) y algunas presentan cuadros más o menos severos de neumonía que pueden llevar hasta la muerte. Esto hace difícil que los sistemas de vigilancia de casos no puedan identificar a todos los infectados.

Por otro lado, no todas las personas sospechosas de tener la infección han tenido o tienen acceso a pruebas diagnósticas que permitan confirmar si son o no COVID-19. Gracias a las encuestas de seroprevalencia se dispone una aproximación basada en datos reales sobre el estado inmunitario de la población frente a este coronavirus, independientemente de sus síntomas o de su acceso a test para la enfermedad. Por ejemplo, gracias a [ENECOV-19](#), que, con más de 60.000 participantes, es el estudio de seroprevalencia de base poblacional para esta enfermedad más grande que se ha llevado a cabo en el mundo hasta este momento, sabemos que la proporción de españoles que presentan anticuerpos frente al SARS-Cov2 ronda el 5%; es decir, la mayoría de población española es aún, probablemente, susceptible a padecer COVID-19 si hay una nueva re-expansión de la enfermedad o ante una posible reintroducción del virus si se acabase con esta onda epidémica.



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

Estos datos, además, hacen evidente que es inasumible el coste, en términos de vidas perdidas y de costes económicos y sociales, que tendrían estrategias dirigidas a permitir la circulación del virus sin control con vistas a buscar la inmunidad de rebaño.

Hay algunas claves necesarias para entender la información que proporcionan este tipo de trabajos. La primera, como en todos los estudios epidemiológicos, es **conocer qué población se está realmente analizando**, y esto no siempre es sencillo. Los participantes deben representar a la población a la que se quiere extrapolar los resultados. Los estudios en donantes de sangre, por ejemplo, son lógicamente sencillos [12, 13], pero las personas que van a donar suelen ser más jóvenes y sanas que el conjunto de la población.

Un buen ejemplo para entender este punto es la estrategia de selección de participantes de un estudio seroepidemiológico para COVID-19 que se llevó a cabo en Santa Clara (EEUU), que reclutó 3.330 participantes a través de anuncios en una red social[14]. Esta manera de reclutar tiene implicaciones importantes: por un lado, es más probable que las personas que han tenido síntomas se ofrezcan a participar ‘motu proprio’, ya que posiblemente tienen mayor interés en saber si han estado o no en contacto con el virus.

Por otro lado, el uso de las redes sociales es mucho mayor en la gente joven que en la población general, en una enfermedad con claras diferencias de edad en su cuadro clínico. La estrategia de búsqueda de participantes del estudio hace que incluya más gente joven y con síntomas, y sus resultados, por tanto, no representan lo que encontraríamos en población general. Estos sesgos, denominados sesgos de selección, pueden reducirse seleccionando al azar a las personas que participan a través de **métodos probabilísticos de muestreo**, e invitando de forma activa a todos los seleccionados a incorporarse al estudio[15]. Si encontrásemos a todos los invitados, y todos aceptasen participar, el problema no existiría.

En el mundo real, sin embargo, estos sesgos nunca pueden eliminarse del todo, ya que aceptar la realización de un test o una toma de muestra siempre implica voluntariedad. Eso sí, serán menos importantes cuanto mayores sean las tasas de participación (la proporción de los seleccionados que acepta el estudio). El otro punto esencial es **la calidad del test que se usa para medir la seroprevalencia**. Ninguna prueba diagnóstica es perfecta. Todos los test tienen falsos positivos (personas erróneamente catalogadas como infectadas) y falsos negativos (personas infectadas que el test no detecta). Aunque en el caso del SARS-Cov2 hay un empuje impresionante en desarrollo de técnicas diagnósticas cada vez mejores, aún no está definido un indiscutible “patrón de oro”.

De todas formas, existen aún muchas incógnitas sobre el significado y las implicaciones de los hallazgos de este tipo de estudios en COVID-19. El SARS-Cov2 es un virus de reciente aparición, y no se sabe aún de forma definitiva si la presencia de anticuerpos implica una protección real contra la enfermedad, ni cuánto tiempo se mantienen en el individuo [16, 17], ni qué papel juegan frente al virus ya que existen otros mecanismos de defensa (i.e. inmunidad celular [17, 18]) que también parecen estar implicados en la respuesta a la infección. De hecho, no todas las personas infectadas desarrollan anticuerpos frente al virus, y, desde luego, su detección no permite valorar la contagiosidad de las personas estudiadas, lo que hace que la vigilancia



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

mediante búsqueda de casos siga siendo la herramienta principal para el control individual de la enfermedad, junto con los esfuerzos de los equipos de Salud Pública para encontrar y aislar a sus contactos.

En conclusión, los estudios de seroprevalencia de base poblacional, en general, y para COVID-19 en particular, tienen una relevancia indudable en términos de salud pública. Son claves para entender el impacto y distribución de las enfermedades en la población, y proporcionan información necesaria para adecuar las posibles estrategias epidemiológicas que apliquen los decisores, aunque siempre hay que tener en cuenta también sus propias limitaciones.

*Madrid, 27 de julio de 2020*

*Informe realizado por Beatriz Pérez Gómez (CNM, ISCIII) y Francisco David Rodríguez (CNE-ISCIII). Resumen divulgativo y revisión de José A. Plaza (Contenidos Digitales-ISCIII).*

*Grupo de Análisis Científico de Coronavirus del Instituto de Salud Carlos III.*

*Integran este grupo los Drs Mayte Coiras, Francisco Díez, Elena Primo, Cristina Bojo, Beatriz Pérez-Gómez, Francisco David Rodríguez, Esther García-Carpintero, Luis María Sánchez, José A. Plaza y Débora Álvarez. Está coordinado por el Dr José Alcamí.*

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. World Health Organization (2017) Informing vaccination programs: a guide to the design and conduct of dengue serosurveys. World Health Organization, Geneva
2. WHO (2020) Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 virus infection. WHO
3. Nájera Morrondo R (2013) La última fase: eliminación. Rev Esp Salud Publica 87:461–469
4. Valenciano Clavel L, Mezquita López M, Pérez Gallardo F, Gabriel y Galán J (1969) Virología y epidemiología de la poliomielitosen España durante los años 1964-68. Rev Sanid Hig Publica (Madr) 43:517–564
5. Valenciano L, Gabriel y Galan J, Perez Gallardo F (1967) Epidemiología de la poliomielitis en España duranre 1965 y 1966. Rev Sanid Hig Publica (Madr) 41:333–341
6. Limia Sánchez A, Labrador Cañadas MV, de Ory Manchón F, Sánchez-Cambronero Cejudo L, Rodríguez Cobo I, Cantero Gudino E, Vázquez Moreno J, Arce Arnáez A (2019) Metodología de la segunda encuesta de seroprevalencia en España. Rev. Esp. Salud Publica 93:

7. Bobrovitz N, Arora RK, Yan T, Rahim H, Duarte N, Boucher E, Wyk JV, Evans TG (2020) Lessons from a rapid systematic review of early SARS-CoV-2 serosurveys. medRxiv 2020.05.10.20097451
8. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, et al (2020) Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. Lancet. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31304-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31304-0)
9. Xu X, Sun J, Nie S, et al (2020) Seroprevalence of immunoglobulin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China. Nat Med. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0949-6>
10. Garcia-Basteiro AL, Moncunill G, Tortajada M, et al (2020) Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among health care workers in a large Spanish reference hospital. medRxiv 2020.04.27.20082289
11. Korth J, Wilde B, Dolff S, et al (2020) SARS-CoV-2-specific antibody detection in healthcare workers in Germany with direct contact to COVID-19 patients. J Clin Virol 128:104437
12. Erikstrup C, Hother CE, Pedersen OBV, et al (2020) Estimation of SARS-CoV-2 infection fatality rate by real-time antibody screening of blood donors. medRxiv 2020.04.24.20075291
13. Valenti L, Bergna A, Pelusi S, et al (2020) SARS-CoV-2 seroprevalence trends in healthy blood donors during the COVID-19 Milan outbreak. medRxiv 2020.05.11.20098442
14. Bendavid E, Mulaney B, Sood N, et al (2020) COVID-19 Antibody Seroprevalence in Santa Clara County, California. medRxiv 2020.04.14.20062463
15. Porta M (ed) (2014) A Dictionary of Epidemiology. Oxford University Press
16. Callow KA, Parry HF, Sergeant M, Tyrrell DA (1990) The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. Epidemiol Infect 105:435–446
17. Ni L, Ye F, Cheng M-L, et al (2020) Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. Immunity 52:971-977.e3
18. ECDC (2020) Immune responses and immunity to SARS-CoV-2. In: European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/immune-responses>. Accessed 28 Jun 2020

#### Otras referencias

- Estudio Nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España (ENE-COVID): <https://portalcne.isciii.es/enecovid19/>
- Así es el primer estudio de seroprevalencia de la COVID-19 en España. En Agencia SINC: <https://www.agenciasinc.es/Noticias/Asi-sera-el-primer-estudio-de-seroprevalencia-de-la-COVID-19-en-Espana>



GOBIERNO  
DE ESPAÑA

MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

- ¿Qué es un estudio de seroprevalencia? En Nius:  
[https://www.niusdiario.es/sociedad/sanidad/coronavirus-estudio-seroprevalencia-serologico-inmunidad-poblacion-covid-19\\_18\\_2946045208.html](https://www.niusdiario.es/sociedad/sanidad/coronavirus-estudio-seroprevalencia-serologico-inmunidad-poblacion-covid-19_18_2946045208.html)