



UTILIDAD DE LA DETERMINACION DE Anticuerpos anti SARS-CoV-2

***Propuesta de implementación como prueba
diagnóstica, pronóstica y de desarrollo de
inmunidad protectora***

Versión 01. 2 abril 2020

La rápida extensión del contagio por SARS-CoV-2 ha mostrado que es importante poder tener **pruebas diagnósticas fiables y específicas** que puedan identificar a los pacientes infectados por el virus, así como a aquellos que han generado protección frente al mismo.

IDENTIFICACION DE GENOMA VIRAL

El diagnóstico se realiza por identificación del genoma viral por técnicas de PCR. Es una técnica sensible y específica. Sin embargo, se ha encontrado que un porcentaje variable de pacientes puede dar resultados indetectables

IDENTIFICACIÓN DE ANTÍGENOS VIRALES

Hay varias técnicas que detectan el antígeno viral, algunas de ellas aún en proceso de validación.

- FA sobre células infectadas (muy subjetivo)
- Inmunocromatografía lateral (lateral flow) para detectar el dominio S1 Cov-2
- Basadas en la técnica CRISP (en validación), Cas12, etc.

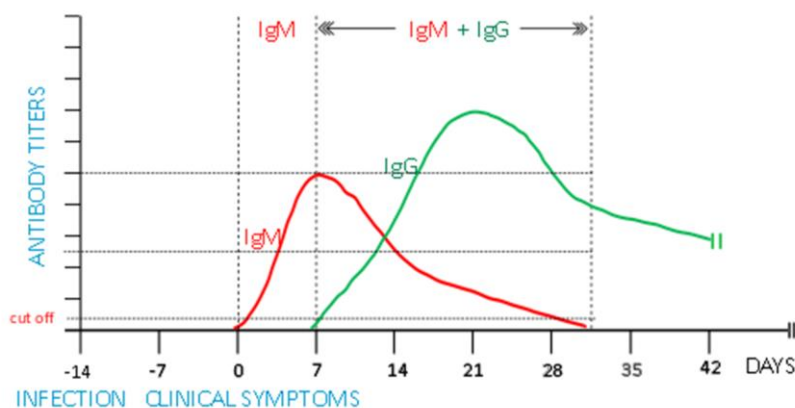
DETERMINACION DE ANTICUERPOS ANTI- SARS-CoV-2:

La respuesta inmunitaria al virus se puede realizar la determinación de Anticuerpos anti-IgM, IgA, IgG.

Actualmente se han desarrollado técnicas de lateral flow (cualitativa) y por ELISA / Quimioluminiscencia. (cuantitativa)

La mayoría de los kits comerciales detectan la **proteína N del virus**.

APARICIÓN DE LOS ANTICUERPOS IgM e IgG



Tras la infección se generan anticuerpos de tipo **IgM** (aunque parece que aparecen aprox 5-7 días tras la infección, los test los detectan mejor a los 8-14 días) y pasados días aparecen los anticuerpos de tipo **IgG** (aproximadamente entre 15-21 días).

VENTAJAS DE LA DETERMINACION DE AC ANTI-SARS-CoV-2

1. INCREMENTO DE SENSIBILIDAD DIAGNÓSTICA

Complementario a la PCR de detección de genoma viral

*Para aquel paciente sospechoso en la visita inicial o pacientes diagnosticados clínicamente, cuyo diagnóstico no ha sido confirmado por la prueba de ARN, el resultado positivo de la detección de Acs **augmenta sensibilidad para hacer un diagnóstico de COVID19**. Se ha publicado que los anticuerpos comienzan a detectarse 5 días después del inicio de los síntomas y también que pueden tener un papel importante en la detección de casos asintomáticos que tiene un gran impacto sobre todo en el personal sanitario.*

Muchos casos fuertemente ligados epidemiológicamente a la exposición al SARS-CoV-2 y con hallazgos radiológicos pulmonares típicos **permanecen negativos para el ARN** en sus muestras del tracto respiratorio superior. Hay cuatro posibles razones:

- 1) las cargas virales en las muestras del tracto respiratorio superior son mucho más bajas que las de las muestras inferiores
- 2) la liberación de cargas virales de pacientes en diferentes etapas de infección varía en un amplio rango
- 3) la recolección de muestras de hisopos de alta calidad requiere de personal cualificado
- 4) los reactivos de PCR de diferentes fuentes tienen una alta variabilidad.

Los pacientes con clínica compatible y PCR negativa, la presencia de Anticuerpos ayudaría a confirmar el diagnóstico de COVID-19

Datos Hospital Universitario German Trías y PUJOL (HUGTiP, Barcelona). Un análisis interno con pacientes con COVID19 ha demostrado que existe un importante número de pacientes que o bien presentan PCR+ en la segunda determinación a las 48h del ingreso o bien son negativos en repetidas determinaciones aunque presentan clínica sugestiva.

*Analizando una cohorte de nuestros pacientes, del 19 al 24/3/2020, observamos que de las muestras procedentes de pacientes de urgencias un **24% de las PCR fueron negativas** (n=85 pacientes).*

*De este porcentaje hemos revisado un **total de 46 pacientes con IL6 >40pg/ml**.*

- ✓ *Un **17%** son positivos en la segunda determinación de PCR (se hace a las 48h)*
- ✓ ***Un 15%** de pacientes están bajo tratamiento para COVID+ aunque tengan repetidas PCR COVID negativas (hasta 3 veces negativo) debido a clínica y radiología*
- ✓ ***Un 22%** son neumonías no filiadas con PCR COVID- así como a otros virus y antígenos negativos*

Estos pacientes podrían beneficiarse de la determinación de anticuerpos anti-COVID19 ya que la mayoría de ellos desarrollan síntomas entre 5- 7 días post-infección. Podría asimismo ayudar a justificar aislamiento y tratamiento

2. SEGUIMIENTO MÁS COMPLETO DE PERSONAL SANITARIO

El protocolo actual sobre personal sanitario que tiene síntomas y PCR+ implica, tras periodo de convalecencia/aislamiento, repetir la PCR a los 14 días. Si ésta es negativa, se faculta al personal a volver al trabajo (no se realiza una segunda PCR a las 48h para confirmar).

- ✓ **Personal sanitario con sintomatología clínica y PCR negativa en el diagnóstico**
Puede ayudar mucho a justificar aislamiento y tratamiento
- ✓ **Personal sanitario confinado, reincorporación al trabajo**
Consideramos que la determinación de Ac anti-SARS-Cov-19 a personal sanitario a los 14 días (o a los 21 días), especialmente a aquellos individuos que vuelvan al trabajo, la presencia de títulos elevados de Ac puede aportar datos relevantes sobre su recuperación y protección frente a posibles reinfecciones.
- ✓ **Personal sanitario en activo, que no ha mostrado clínica**
La presencia de Ac puede aportar datos relevantes sobre su posible infección actual o previa, con el fin de evitar diseminación y nuevas infecciones.
- ✓ **Personal sanitario incorporado al trabajo que ha pasado la infección** (se incorpora tras una única PCR-) y no se conoce si ha generado inmunidad protectora

La información sobre el estado de inmunocompetencia del personal sanitario es de gran importancia para planificación de cara a nuevos brotes de la pandemia. Los profesionales sanitarios protegidos podrían cuidar a pacientes COVID19 con mínimo riesgo tanto propio como hacia otros pacientes y colegas.

3. PREDICTIVO DE INFECCIÓN EN CONTACTOS SANOS

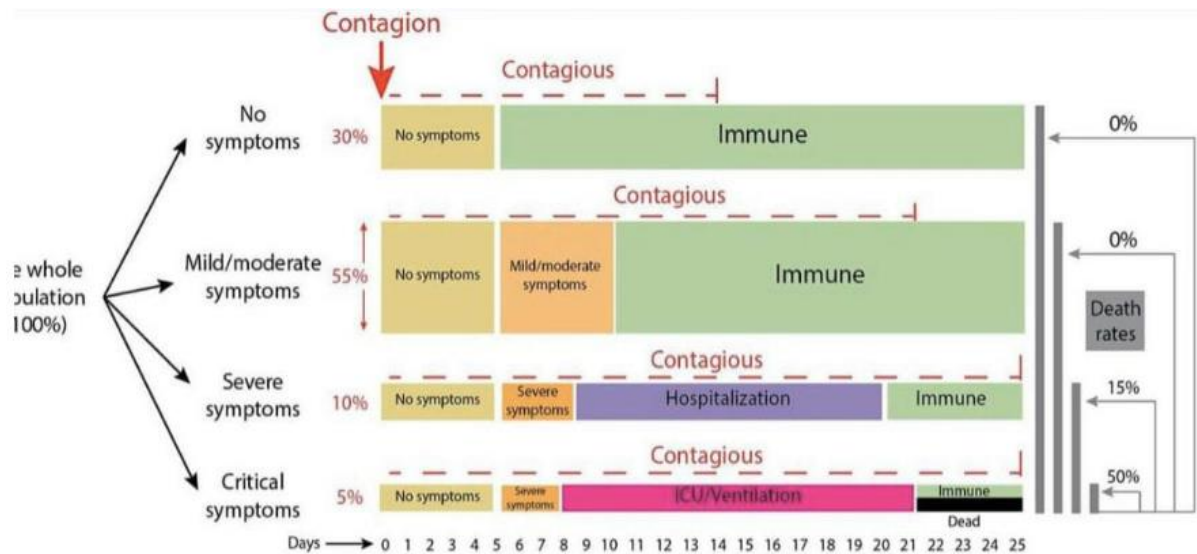
Para el contacto cercano sano que está en el período de cuarentena, si los anticuerpos son positivos, deben considerarse como portadores probables y realizar análisis de PCR, así como observar a sus contactos cercanos.

4. OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN DE LA POBLACION GENERAL

De cara a estudios epidemiológicos y planificación sanitaria, es importante analizar la presencia de Ac en la población general, con el fin de poder contener los contagios causados por individuos asintomáticos, así como para conocer el porcentaje de individuos que han generado inmunidad protectora. Además permitiría valorar el estado de inmunocompetencia de cara a la reincorporación a sus puestos de trabajo, repercutiendo al impacto económico que tiene la pandemia por COVID.

5. POSIBILIDAD DE ANALIZAR LA CINETICA DE LA RESPUESTA INMUNITARIA

Existe un gran **desconocimiento de la cinética de la respuesta inmunitaria** y del **grado de protección** que se genera en los pacientes. Se han descrito diversos posibles escenarios en aquellos individuos que han sido contagiados:



References:

1. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Lauer SA et al. Ann Intern Med. 2020 Mar 10.
2. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand. Neil M Ferguson et al. Imperial College COVID-19 Response Team. 16 March 2020.
3. Viral dynamics in mild and severe cases of Covid-19. Yang Liu et al. The Lancet. March 19, 2020.

Actualmente no existen datos contrastados en un número significativo de pacientes en los que se haya hecho estudios longitudinales.

Es importante analizar longitudinalmente el título de IgG para conocer:

- ✓ **La cinética** de producción de IgG en diferentes tipos de pacientes
- ✓ **El título** de Ac a partir del cual un individuo puede considerarse protegido
- ✓ **La duración** de la “potencial” inmunidad protectora

RESUMEN

Medir los niveles de Anticuerpos anti-SARS-COV2 pueden ser útiles

- 1. Incrementar la sensibilidad diagnóstica de personas infectadas**
- 2. Seguimiento más completo del personal sanitario**
- 3. Predictivo de infección en contactos sanos**
- 4. Obtención de información de la población general**
- 5. Posibilidad de analizar la cinética de la respuesta inmunitaria**