

COVID-19

Sociedad Española de Enfermedades
Infecciosas y Microbiología Clínica



Reflexiones de SEIMC sobre el uso de la detección de antígenos y anticuerpos para diagnóstico de COVID-19

30 de marzo del 2020

Reflexiones de SEIMC sobre el uso de la detección de antígenos y anticuerpos para diagnóstico de COVID-19

El número de kits para diagnóstico microbiológico de COVID-19 que están disponibles para la detección de antígenos y anticuerpos (IgA, IgM e IgG) (<https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/>) es ingente. A continuación, presentamos una serie de reflexiones sobre el uso de ambas determinaciones de antígeno y anticuerpo.

Evidentemente el número de kits diagnósticos para la detección de anticuerpos es superior al de antígeno por la mayor facilidad que tiene su preparación, pues es relativamente fácil clonar y expresar un gen de un antígeno de SARS-CoV y posteriormente purificar la proteína. Los más utilizados son el que codifica la proteína S (*spike*), necesaria para la interacción entre el virus y la célula eucariota, y el que codifica la proteína de la nucleocápside. Por el contrario, para la detección de antígeno el proceso es mucho más laborioso; es preciso disponer de anticuerpos y para su obtención también se necesitan los antígenos purificados.

El elevado número de kits para detectar antígenos o anticuerpos hace que probablemente exista una elevada variabilidad en cuanto a indicadores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. Por ello, la primera premisa sería **NO comprar un kit de detección de antígeno o anticuerpos sin antes evaluarlo y probarlo en una población que represente aquella en la que se va a utilizar en vida real.**

Con respecto a la utilización de la **detección de antígeno**, si bien en el algoritmo que presentábamos en un documento previo (**Documento de posicionamiento de la SEIMC sobre el diagnóstico microbiológico de COVID-19**) y que se publicó el 23 de marzo se recogía la detección del antígeno como primer paso para detectar de una manera rápida la presencia del virus en muestras nasofaríngeas, lo condicionábamos a que tuviese una sensibilidad aceptable, entendiendo como aceptable superior al 70% y siempre en un contexto epidemiológico de elevada prevalencia. Hasta la actualidad las pruebas que se han realizado en España con estos kits de detección de antígeno basados en la inmunocromatografía (*lateral-flow*) presentan una **sensibilidad inferior a un 50%**. Desde un punto de vista técnico y no de evaluación de la técnica, la sensibilidad depende de la concentración de antígeno presente en la muestra y de la afinidad del anticuerpo por el antígeno. Para aumentar la sensibilidad se podría pensar en alguna manera de concentración rápida de la muestra, pero su manipulación podría generar problemas de bioseguridad difíciles de solucionar en una prueba cuyo objetivo es utilizarla en el lugar de atención al paciente (*point-of-care*) y además podría enlentecer el proceso de la técnica “rápida”. Otro aspecto importante a tener en cuenta es que los ensayos que presentan una mayor sensibilidad son aquellos con detección fluorimétrica por lo que requieren un aparato de detección, lo que disminuye mucho el ritmo de muestras a estudiar y además el ensayo se debe realizar lo más rápidamente posible pues puede existir una cierta inestabilidad del antígeno. Esta inestabilidad se podría explicar por el

Reflexiones de SEIMC sobre el uso de la detección de antígenos y anticuerpos para diagnóstico de COVID-19

hecho de que el anticuerpo probablemente reconoce un epítipo conformacional de la proteína antigénica. Para solventar dicho problema quizás se podría estabilizar la proteína añadiendo un 20% de glicerol, aunque se debería estudiar si es así y si su presencia afecta la interacción antígeno-anticuerpo.

Por otra parte, los **ensayos serológicos** no se usan de forma rutinaria para el diagnóstico de COVID-19 debido a que, en la fase precoz de la enfermedad, durante los primeros 5-6 días de iniciarse la sintomatología la respuesta inmunitaria es escasa, con un tiempo medio a los 11 días (<https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20030189>). La sensibilidad y especificidad de dichos métodos es también variable, variando en función del antígeno utilizado y del sistema de lectura utilizado [inmuncromatografía con oro coloidal o detección fluorimétrica versus enzimoimmunoensayo (ELISA o quimioluminiscencia)].

Las principales aplicaciones de la detección de anticuerpos durante el COVID-19 serían:

- Pacientes que acudan a urgencias o ingresen **con más de cinco días desde del inicio de los síntomas.**
 - En casos con PCR repetidamente negativa en los que se hayan iniciado claramente los síntomas varios días antes. Es decir, **para confirmar la infección cuando exista una sospecha de un falso negativo de la PCR.**
 - Detección de anticuerpos en **personal sanitario** que ayudarían a **identificar a aquellos que ya están inmunes (presencia de IgGs)** y puedan volver al trabajo para atender a pacientes infectados minimizando el riesgo de propagación del virus a colegas y otros pacientes.
 - Para comprender la epidemiología del COVID-19, permitiendo también saber el papel que podrían haber tenido las infecciones asintomáticas.
 - Definir exposición previa e **identificar donantes humanos** altamente reactivos para la generación de **suero hiperinmune** como aproximación terapéutica.
 - Para trabajos de investigación (como posibles ensayos clínicos con plasma de pacientes inmunizados.
 - Para evaluación de la vacuna.

** En las cuatro últimas aplicaciones se podría utilizar perfectamente el ensayo de ELISA o quimioluminiscencia pues permite procesar muchas más muestras a la vez que la inmuncromatografía, mientras que esta se debería fundamentalmente utilizar en las dos primeras aplicaciones.

Grupo ad hoc de expertos SEIMC para el análisis del diagnóstico microbiológico del COVID-19.
Junta Directiva SEIMC