

INFORME TÉCNICO N° 1 – COMITÉ CIENTÍFICO PERMANENTE CUBRA (09/05/2020)

Objetivos e interpretación de las pruebas para anticuerpos anti SARS-Cov-2

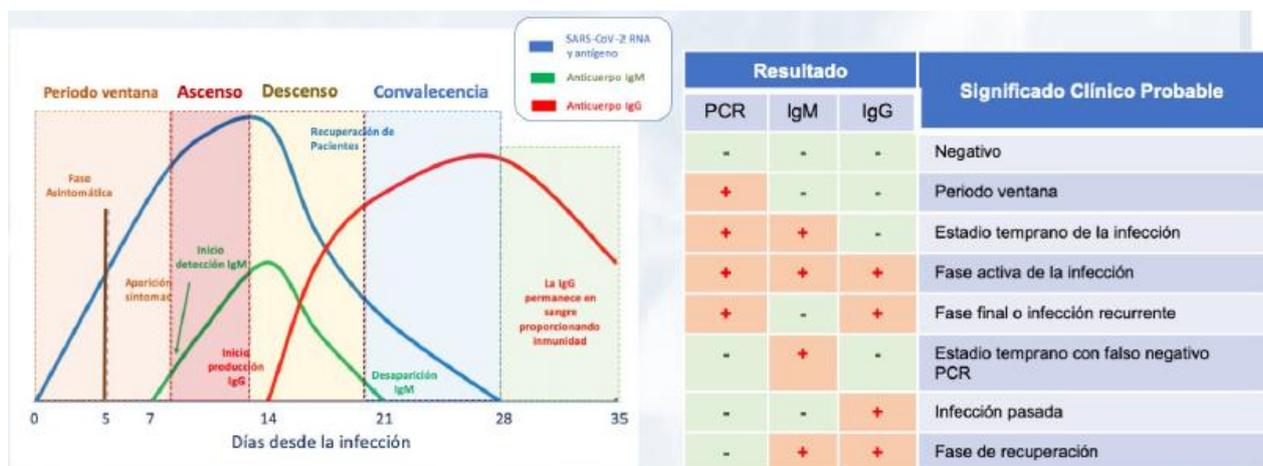
Introducción

Como es de conocimiento general por parte de los colegas, las pruebas inmunológicas para enfermedades infecciosas se basan en la detección de antígenos del presunto agente etiológico o de anticuerpos dirigidos contra el mismo. La interpretación, y muchas veces el objetivo de ambos tipos de análisis, son distintos.

En una infección viral, fundamentalmente en epidemias o pandemias como las ocasionadas por Dengue o Covid-19, se requiere que los tests realizados se positivicen precozmente, permitiendo así la toma de decisiones sanitarias rápidas y eficaces para control de foco y bloqueo de contactos. Es decir, que se trata de pruebas que brindan información para la acción.

En el caso específico de Covid-19, la Real Time PCR (RT-PCR) es la prueba de referencia ya que cumple el requisito antes mencionado, detecta fragmentos de ácido nucleico viral, y se positiviza en los primeros días de ocurrida la infección, antes o concomitantemente a la aparición de los síntomas.

A su vez, las pruebas que investigan la presencia de anticuerpos, aunque son las más frecuentemente empleadas en inmunología, no son de utilidad para diagnóstico en los casos de epidemias y pandemias caracterizadas por su elevada capacidad de contagio y velocidad de propagación. Ello se debe a que los anticuerpos inducidos por la infección se pueden detectar aproximadamente desde los 7 a 10 días post infección en el caso de los del tipo IgM y 14 días en el caso de los del tipo IgG, cuando ya el portador puede haber contagiado a muchas personas.



Tomado de Ref. 3



Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina

PERSONERÍA JURÍDICA RESOLUCIÓN I.G.J. 358467 | Representaciones Nacionales:

IFCC

International Federation of Clinical
Chemistry and Laboratory Medicine

COLABIOCLI

Confederación Latinoamericana
de Bioquímica Clínica

La detección de anticuerpos del tipo IgM se justifica en caso de no contar con la posibilidad de realización de RT-PCR, teniendo en cuenta el período ventana de aproximadamente 7 a 10 días.

La detección de anticuerpos del tipo IgG resulta ser sumamente útil a los fines epidemiológicos para investigar si una persona o una determinada población han estado infectadas en algún momento. Ello permitirá conocer el grado de exposición poblacional al virus y, posteriormente, también podrá brindar información para determinar si los anticuerpos generados poseen o no capacidad protectora.

Los anticuerpos del tipo IgG pueden permanecer detectables durante mucho tiempo post infección, incluso años en general, por lo cual son los de mayor utilidad a los fines epidemiológicos antes mencionados. En el caso específico de Covid-19, y por tratarse de un virus nuevo, no se conoce la persistencia de los anticuerpos en sangre, pero considerando la vida media de las IgG de 21 días, sería razonable suponer que se puedan detectar al menos durante varios meses post infección.

Por los motivos antes expuestos, es de fundamental importancia el momento en que se realiza la detección de anticuerpos, ya que si el análisis se practicara con anterioridad a que los mismos sean detectables (mínimamente 7 a 14 días de la probable infección dependiendo del tipo de anticuerpos que se estén detectando), se puede obtener un falso resultado negativo, con las consecuencias que ello implica.

Características generales de los Métodos disponibles para la detección de anticuerpos anti SARS-Cov-2

Con respecto a los métodos disponibles para la detección de anticuerpos anti SARS-Cov-2, aquellos cuyos principios analíticos se basan en técnicas de Quimioluminiscencia, Electroquimioluminiscencia y ELISA son los más confiables ya que proporcionan resultados objetivos y tienen mayor Sensibilidad y Especificidad con respecto a los basados en técnicas Inmunocromatográficas.

La Inmunocromatografía, en cambio, tiene la ventaja de su sencillez operativa pero es subjetiva y, en general, no alcanza la Sensibilidad y Especificidad requeridas para garantizar la confiabilidad de los resultados. Por otra parte, se trata de una prueba que, justamente por su sencillez, con frecuencia es presentada como que su realización puede estar en manos de profesionales no bioquímicos, o aún más, para ser utilizada como un autotest, lo cual, tal como CUBRA, ECUAFyB y otras entidades Bioquímicas y Académicas han declarado recientemente, atenta contra la incumbencia profesional y, en el caso del autodiagnóstico, puede llevar a graves errores y a conductas impredecibles por parte de quien se realiza la prueba.



Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina

PERSONERÍA JURÍDICA RESOLUCIÓN I.G.J. 358467 | Representaciones Nacionales:

IFCC

International Federation of Clinical
Chemistry and Laboratory Medicine

COLABIOCLI

Confederación Latinoamericana
de Bioquímica Clínica

Requerimientos de Sensibilidad y Especificidad

Para la interpretación de los resultados de las pruebas empleadas para la detección de anticuerpos anti *SARS-Cov-2*, es imprescindible conocer la información que brinda el método, sus ventajas y limitaciones.

Respecto a las limitaciones, es necesario enfatizar que *no existe ninguna prueba inmunológica con 100 % de Sensibilidad y Especificidad, por lo cual todo resultado debe ser interpretado en términos de probabilidad y no de certeza.*

En el caso específico de anticuerpos anti *SARS-Cov-2*, y dado que los trabajos publicados a la fecha en los cuales se han estudiado estos parámetros han sido realizados trabajando sobre un número limitado de muestras testeadas, las informaciones disponibles sobre Sensibilidad y Especificidad de las metodologías evaluadas resultan ser preliminares y por lo tanto no es posible definir las mismas en forma taxativa. El desempeño de las determinaciones puede mejorarse si se trabaja con más de una prueba en forma simultánea.

Con mayor razón aún, también resulta imposible definir a la fecha sus Valores Predictivo Positivo y Negativo, ya que dichos parámetros son dependientes de la prevalencia de la infección en la población estudiada, la cual en este momento aún continúa siendo poco conocida o inclusive desconocida.

De acuerdo a estos conceptos, *un resultado positivo* implicará, con alta probabilidad, que la persona ha estado en contacto con el virus, mientras que un *resultado negativo* indicaría, si se realiza en las condiciones anteriormente citadas, que el individuo en estudio muy probablemente no ha estado en contacto con el virus.

No obstante, y teniendo en cuenta que en diferentes partes del mundo se han detectado diferentes mutaciones del Covid-19 es necesario remarcar que existe la posibilidad de que no todos los kits inmunológicos tengan la misma Sensibilidad y Especificidad de detección en distintas regiones, quedando a criterio de cada laboratorio la elección del mejor ensayo a utilizar en cada población. Por lo tanto, el criterio profesional continúa siendo una vez más un elemento clave al momento de la toma de decisiones.

Requerimientos para la realización de las pruebas

Como en toda determinación de laboratorio, es imprescindible contar con controles adecuados y no limitarse al procesamiento de los controles provistos en los diferentes kits diagnósticos.

En el caso específico de las pruebas serológicas, se deben incluir controles positivos altos, positivos bajos y negativos, los cuales pueden ser obtenidos a partir de sueros de individuos



Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina

PERSONERÍA JURÍDICA RESOLUCIÓN I.G.J. 358467 | Representaciones Nacionales:

IFCC

International Federation of Clinical
Chemistry and Laboratory Medicine

COLABIOCLI

Confederación Latinoamericana
de Bioquímica Clínica

confirmadamente diagnosticados con Covid-19 para ambos tipos de controles positivos, y de sueros de individuos confirmadamente sanos para el control negativo; pudiendo eventualmente ser solicitados al Laboratorio oficial más cercano en caso de que estos los tengan disponibles.

El procesamiento de controles positivos bajos en cada corrida, cercanos al valor de corte, es fundamental puesto que permite detectar potenciales desviaciones en el desempeño del método que podrían conducir a resultados falsos negativos.

Informe de Resultados

Se propone a continuación un modelo con interpretación de resultados positivos, negativos e indeterminados:

- **Si el resultado es positivo**

Un resultado positivo en la investigación de anticuerpos anti SARS-Cov-2 no significa necesariamente infección activa con el virus, aunque la misma no se puede descartar. La interpretación más probable es que el paciente ha tenido una posible infección con el virus, en algún momento que esta metodología no permite determinar.

Se sugiere confrontar los resultados con los obtenidos con RT-PCR, así como con parámetros clínicos y epidemiológicos.

- **Si el resultado es negativo**

Un resultado negativo en la búsqueda de anticuerpos anti SARS-Cov-2 se interpreta como que el paciente muy probablemente no ha tenido infección con el virus o, eventualmente, que se encuentra en período ventana.

Se sugiere confrontar los resultados con los obtenidos con RT-PCR, así como con parámetros clínicos y epidemiológicos.

- **Si el resultado es indeterminado**

Un resultado indeterminado en la investigación de anticuerpos anti SARS-Cov-2 significa que la metodología empleada no permite confirmar la exposición del individuo al virus ni tampoco descartar la misma. Se sugiere repetir el estudio en un lapso de 7 a 15 días aproximadamente.

Se sugiere confrontar los resultados con los obtenidos con RT-PCR, así como con parámetros clínicos y epidemiológicos.



Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina

PERSONERÍA JURÍDICA RESOLUCIÓN I.G.J. 358467 | Representaciones Nacionales:

IFCC

International Federation of Clinical
Chemistry and Laboratory Medicine

COLABIOCLI

Confederación Latinoamericana
de Bioquímica Clínica

Referencias

1. Guía de información de la IFCC sobre COVID-19. Traducido de la página de IFCC eNews del día 26 de febrero de 2020 y actualizada el 14 de abril del 2020: <https://www.ifcc.org/ifcc-news/2020-03-26-ifcc-information-guide-on-covid-19/>
2. Lippi G. y Plebani, M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. Clin.Chem.Lab. Med. 2020 Mar 19;/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0240/cclm-2020-0240.xml. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0240>
3. Pineda, D y otros. Covid19. Perspectiva desde el laboratorio clínico. Documento de la AEBM-ML.Ver.2.1. 2020 Abr 09

ANEXO I - INFORME TÉCNICO N° 1 – COMITÉ CIENTÍFICO PERMANENTE CUBRA (09/05/2020)

Reactivos disponibles para su uso en nuestro país autorizados ante ANMAT

Con el objeto de aportar información a los colegas sobre los reactivos disponibles para su utilización en nuestro país, se incluye a continuación un breve resumen elaborado sobre la base de la información que consta en el listado de reactivos autorizados ante la ANMAT para Covid-19, difundido por dicha Agencia con fecha 08-05-2020 (<https://www.argentina.gob.ar/noticias/reactivos-covid-19>)

En dicho listado se incluyen reactivos para la **Detección de Covid-19**, en todos los casos basados en pruebas de RT-PCR, y para **Pruebas Serológicas**, alcanzando en su conjunto un total de 74 autorizaciones de importación más 2 provenientes de donaciones.

En consonancia con lo mencionado en el cuerpo del **Informe Técnico N° 1 del Comité Científico Permanente de CUBRA**, ANMAT deja constancia que las pruebas serológicas se utilizan actualmente para la identificación de personas que pueden haber estado expuestas al virus o que se han recuperado de la infección por Covid-19, seguimiento y control de pacientes en tratamiento, y para estudios de tipo epidemiológicos.

En relación a las **Pruebas Serológicas**, se cuenta actualmente con 29 autorizaciones de las cuales 8 corresponden a pruebas serológicas rápidas basadas en métodos Inmunocromatográficos.

En el caso de las pruebas serológicas rápidas, se debe destacar que la ANMAT deja expresa constancia de que las mismas se deben utilizar en entornos de investigación epidemiológica y no de diagnóstico.

En las siguientes dos tablas se presenta una descripción general del tipo de anticuerpos, el principio analítico, y la procedencia de los diferentes reactivos disponibles:

Características y procedencia de las Pruebas Serológicas autorizadas ante ANMAT*		
<i>Anticuerpos detectados</i>	<i>Principio analítico</i>	<i>País de procedencia</i>
IgG (10)	CLIA (3)	China (1)
		España (1)
		Irlanda (1)
	ELISA (7)	Alemania (1)
		Argentina (1)
		España (1)
		EE.UU. (4)
IgA (1)	ELISA (1)	Alemania (1)
IgM (5)	CLIA (1)	China (1)
	ELISA (4)	Alemania (1)
		EE.UU. (3)
IgM + IgA (2)	CLIA (1)	España (1)
	ELISA (1)	España (1)
Ig's (1)	ECLIA (1)	Alemania (1)

*En el listado de la ANMAT el número de autorizaciones es mayor que la del número de reactivos porque hay reactivos que fueron registrados por más de un importador o que a su vez fueron recibidos por donación.

Características y procedencia de las Pruebas Serológicas Rápidas autorizadas ante ANMAT*		
<i>Anticuerpos detectados</i>	<i>Principio analítico</i>	<i>País de procedencia</i>
IgM + IgG (6)	Inmunocromatografía (6)	China (4)
		Corea (1)
		Reino Unido (1)
Ig's (1)	Inmunocromatografía (1)	China (1)

*En el listado de la ANMAT el número de autorizaciones es mayor que la del número de reactivos porque hay reactivos que fueron registrados por más de un importador o que a su vez fueron recibidos por donación.

En este punto cabe señalar que la autorización del ANMAT se realiza por trámite de vía rápida y que la misma se basa estrictamente en el cumplimiento de las especificaciones técnicas de los reactivos en cuestión.



Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina

PERSONERÍA JURÍDICA RESOLUCIÓN I.G.J. 358467 | Representaciones Nacionales:

IFCC

International Federation of Clinical
Chemistry and Laboratory Medicine

COLABIOCLI

Confederación Latinoamericana
de Bioquímica Clínica

Por otra parte, y dada la situación de emergencia imperante, el poco tiempo transcurrido desde la aparición del virus y el conocimiento cambiante de la patología, resulta imprescindible advertir a los colegas que la escasa disponibilidad de datos de validación de desempeño de las pruebas en cuestión en términos de Sensibilidad y Especificidad, se debe fundamentalmente a la baja casuística de muestras de pacientes estudiadas, razón por la cual la selección y utilización de las diferentes metodologías disponibles en el mercado de nuestro país se debe realizar tomando los mayores recaudos posibles.

COMITÉ CIENTÍFICO PERMANENTE CUBRA