

IgA anti-SARS-Cov-2 en el escenario actual de la prueba rápida de IgM e IgG: una nueva alternativa para el diagnóstico de COVID-19

[Christian La Rosa Fabián](#)^{1,2} y [Leticia Urquiza Briceño](#)³✉

[Información del autor](#) [Notas del artículo](#) [Información sobre derechos de autor y licencia](#) [Aviso legal](#)

Este artículo ha sido [citado por](#) otros artículos en PMC.

Al editor,

Actualmente, nos enfrentamos al SARS-CoV-2; el estándar de oro para el diagnóstico de COVID-19 es a través del análisis de ácido nucleico, es decir, la demostración del ARN del SARS-CoV-2 en muestras respiratorias. Dentro del aporte de las pruebas de laboratorio se encuentran las pruebas serológicas, que siguen siendo parte integral de la respuesta general y pueden complementar el diagnóstico basado en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR), al confirmar la respuesta de anticuerpos durante la etapa temprana de la infección [1]. El esquema tradicional de detección de IgM e IgG específicas para el SARS-CoV-2 permite clasificar el estado temporal de la infección; aunque la dinámica de la respuesta inmune en COVID-19 no se comprende completamente, típicamente los anticuerpos IgM son producidos por las células inmunes del huésped durante las primeras etapas de una infección viral [2]. Sin embargo, se ha prestado mucha menos atención a las respuestas de IgA mucosas y sistémicas que pueden desempeñar un papel fundamental en la patogenia de la enfermedad.

La detección de estos anticuerpos se puede realizar mediante una amplia variedad de métodos; Hay cuatro tipos principales de métodos para el diagnóstico serológico: ensayo inmunocromatográfico de flujo lateral (LFIA), ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA) y ensayo de neutralización [3]. Entre las ventajas de LFIA, también llamado “test rápido”, tenemos que es fácil de usar, con un tiempo para obtener resultados entre 10 y 30 min; además de la escasez de pruebas moleculares, ha sido la técnica elegida dentro del flujo de trabajo para países con recursos limitados [4]. Generalmente, las pruebas rápidas tienen un rendimiento diagnóstico pobre en comparación con las pruebas ELISA, lo que puede explicarse no solo por las diferencias técnicas conocidas entre las dos metodologías sino también por las posibles bajas concentraciones de anticuerpos que pueden contribuir aún más a falsos negativos o falsos positivos porque de una unión no específica observada con el método LFIA. Muchas investigaciones demuestran la gran variabilidad en el desempeño de LFIA; Ante esto, parece que otras metodologías como ELISA y CLIA han mostrado un mejor desempeño [5].

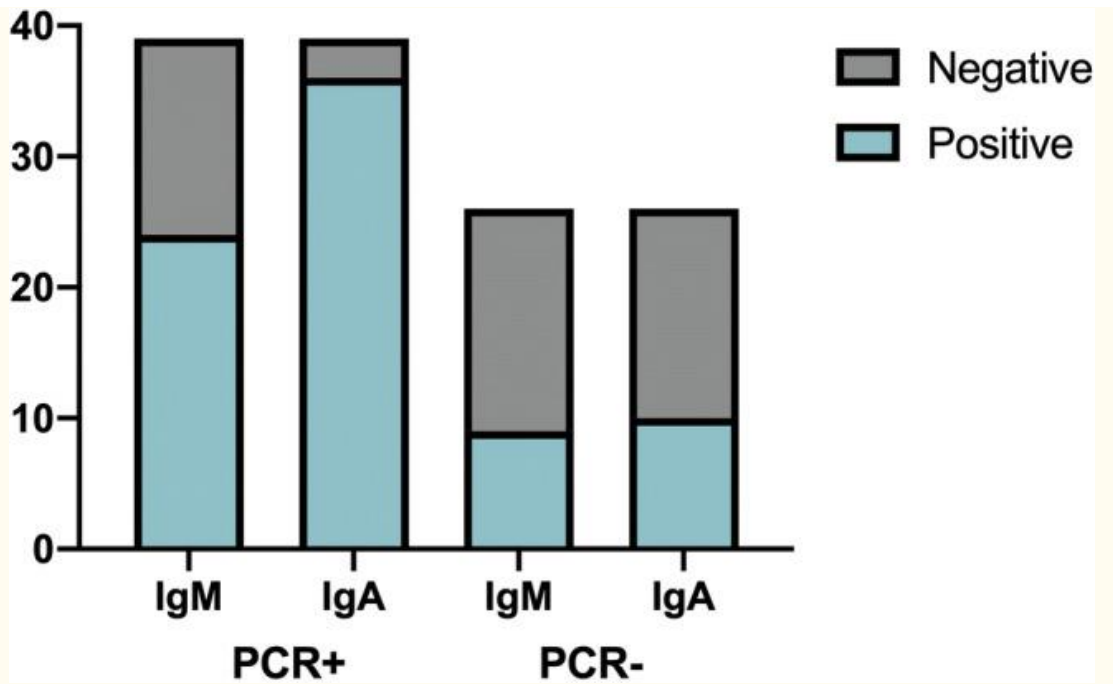
Yu y col. detectaron la seroconversión de IgA el día 2 e IgM / IgG el día 5 después del inicio de los síntomas. Además, el estudio informó que el 100% de los casos tenían niveles detectables de IgA, IgG e IgM el día 32 después de la aparición de los síntomas [6].

Parece que la detección de IgM a pesar de ser realizada por otras metodologías distintas a LFIA mantiene una gran variabilidad en los resultados. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de una alternativa que pueda ayudar a evaluar la seroconversión temprana; esto podría deberse a la detección de IgA, que parece detectarse antes que los anticuerpos IgM e IgG [7].

Padoan y col. describieron las características de la cinética de los anticuerpos IgA en comparación con los anticuerpos IgM. La respuesta de IgA apareció y creció antes, alcanzó su pico en la tercera semana y mantuvo una respuesta más fuerte y persistente que la IgM [8].

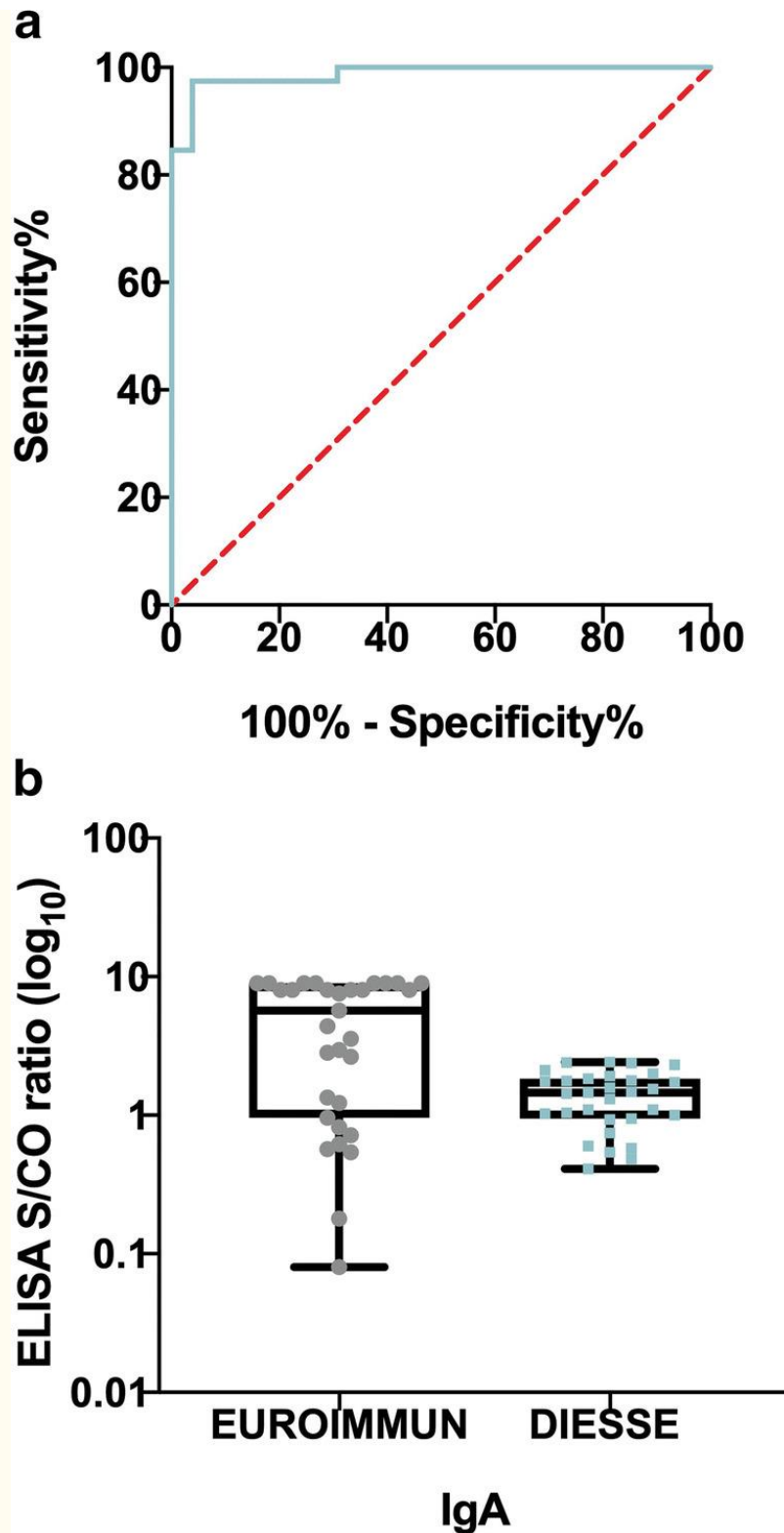
Realizamos la detección de IgA específica para SARS-CoV-2 en muestras de la seroteca del laboratorio del Hospital Nacional Dos de Mayo; Se analizaron aleatoriamente 65 sueros que tenían una solicitud de detección de IgM / IgG por LFIA debido a la sospecha de COVID-19 y también al resultado de RT-PCR. Todas las muestras se almacenaron a -20 ° C antes de su uso. El análisis estadístico se realizó con GraphPad Prism (versión 8.4.2).

De 65 muestras, 39 resultaron positivas para la PCR y 26 negativas para la PCR. Las muestras se procesaron con el EUROIMMUN Analyzer I y el EUROIMMUN (Euroimmun Medizinische Laboragnostika, Luebeck, Alemania) anti-SARS-CoV-2 IgA ELISA, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los pocillos de la microplaca están cubiertos con proteína s1 estructural recombinante. Los resultados se examinan semicuantitativamente calculando una relación entre la absorbancia de las muestras y la absorbancia del calibrador. La interpretación de la relación fue la siguiente: $<0,8$ = negativo, $\geq 0,8$ a $<1,1$ = límite (o límite) y $\geq 1,1$ = positivo. Los datos límite (o en el límite) se consideraron positivos para los análisis estadísticos. En total se obtuvieron 46 positivos y 19 negativos. De las muestras positivas para RT-PCR, 36 fueron positivas y 3 negativas para IgA (92,3% de concordancia positiva, IC del 95%: 1). Los resultados del análisis de la curva ROC se muestran en la Fig. 2a. El área bajo la curva (AUC) de IgA anti-SARS-CoV-2 fue 0,98 (IC del 95%, 0,97-1,00; $p > 0,0001$).



[Figura 1](#)

Frecuencia de los resultados de las pruebas serológicas para la detección del SARS-CoV-2. Detección de anticuerpos IgM mediante LFIA y detección de anticuerpos IgA mediante ELISA en sueros que dieron positivo por PCR (39 casos) o negativo para el virus por PCR (26 casos). Abreviaturas: ELISA, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas; Ig, inmunoglobulina; LFIA, ensayo inmunocromatográfico de flujo lateral; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; +, positivo; -, negativo



[Figura 2](#)

Análisis de IgA específica de SARS-CoV-2. **a** Análisis de la curva de características operativas del receptor (ROC) del kit ELISA EUROIMMUN anti-SARS-CoV-2 IgA en comparación con la PCR. La concordancia general de la prueba positiva es del 98%. **b** Distribución de las relaciones señal / corte obtenidas para el ELISA entre ensayos serológicos comerciales para la detección de SARS-CoV-2-IgA (Euroimmun y DIESSE). Las gráficas de caja muestran

medianas (línea media) y tercer y primer cuartiles (cajas), mientras que los bigotes muestran el rango intercuartil (IQR) por encima y por debajo de la caja.

A pesar de ser clases de inmunoglobulinas diferentes, realizamos una comparación entre los resultados positivos / negativos de IgM informados por LFIA versus los resultados positivos / negativos de IgA anti-SARS-Cov-2 de ELISA. Encontramos una concordancia del 74% (estadístico kappa = 0,474; IC del 95%, 0,25-0,70; $p = 0,001$).

Ampliamos nuestra observación comparando los resultados de EUROIMMUN IgA anti-SARS-CoV-2 con el kit comercial ENZY-WELL SARS-CoV-2 IgA desarrollado por DIESSE Diagnostica Senese SpA que se basa en antígeno nativo obtenido de células Vero E6 infectadas con SARS -Cepa CoV-2 “2019-nCoV / Italia-INMI1” (EVAg Ref-SKU: 008V-03893). La interpretación del resultado (absorbancia de la muestra / absorbancia del calibrador) $<0,9$ = negativo, $\geq 0,9$ a $<1,1$ = límite, $\geq 1,1$ = positivo, los datos límite también se consideraron positivos para los análisis estadísticos. Esta comparación se realizó en 45 de 65 muestras (Fig.(Figura 2b),2b). Los resultados obtenidos muestran una concordancia del 89% (estadístico kappa = 0,71; IC 95%, 0,41-0,99; $p = 0,001$).

Nuestros resultados, aunque se basan en un pequeño número de muestras, son consistentes con el estudio previamente publicado por Pauline H Herroelen et al. [9], quienes informaron una positividad para IgA anti-SARS-CoV-2 del 91,1% (51/56), utilizando el mismo inmunoensayo.

Los resultados muestran una mayor positividad para IgA que para IgM en muestras RT-PCR positivas (92% vs 61,5%), con un estadístico kappa moderado. Parece que el uso de IgM sigue siendo limitado, como se ha informado para otros kits que prueban IgM, lo que sugiere la investigación de mejoras técnicas [10].

En cuanto a la diana antigénica, es fundamental comparar las pruebas que se dirigen a la detección de los mismos anticuerpos. En este estudio comparamos por primera vez dos pruebas ELISA que detectan anticuerpos IgA específicos, encontrando una concordancia del 89% con un buen estadístico kappa, aunque la diana antigénica fue diferente (proteína S1 vs antígeno viral inactivado).

Los autores son conscientes de las limitaciones del estudio al no considerar el momento de inicio de los síntomas, pero creemos que la presentación de nuestros resultados proporciona información para futuras investigaciones.

El difícil acceso a las pruebas moleculares en los países de bajos ingresos, como la mayoría en América Latina, propone el recurso de la detección de anticuerpos por metodologías con tiempo de respuesta corto y fácil de realizar; sin embargo, la realización de las llamadas pruebas rápidas parece no ser adecuada. Por tanto, es necesario el uso de diferentes metodologías con mejor desempeño.

En nuestra opinión, sugerimos que la detección de IgA podría añadirse a los anticuerpos IgM e IgG de uso clásico como ayuda complementaria en el diagnóstico de COVID-19.

lr:

Expresiones de gratitud

Deseamos agradecer al personal del laboratorio Delfina Soto y Carmen Ramos por su asistencia técnica.

Ir:

Contribuciones del autor

Todos los autores han aceptado la responsabilidad por todo el contenido de este manuscrito y aprobaron su envío.

Ir:

Cumplimiento de estándares éticos

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Aprobación ética

La Junta de Revisión Institucional Local consideró que el estudio está exento de revisión.

Ir:

Notas al pie

Este artículo es parte de la colección *temática* sobre *Covid-19*

Nota del editor

Springer Nature permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Ir:

Referencias

1. Infantino M, Damiani A, Gobbi FL, et al. Ensayos serológicos para la enfermedad infecciosa SARS-CoV-2: beneficios, limitaciones y perspectivas. *Isr Med Assoc J*. 2020; 22 (203): 210. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
2. Sethuraman N, Jeremiah S, Ryo A. Interpretación de pruebas de diagnóstico para el SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 323 (22): 2249–2251. doi: 10.1001 / jama.2020.8259. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Özçürümez MK, Ambrosch A, Frey O. Pruebas de anticuerpos contra el SARS-CoV-2: preguntas que deben hacerse. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146 : 35–43. doi: 10.1016 / j.jaci.2020.05.020. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Drenaje PK, Hyle EP, Noubary F, Freedberg KA, Wilson D, Bishai WR, Rodríguez W, Bassett IV. Pruebas de diagnóstico en el lugar de atención en entornos con recursos limitados. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14 (3): 239–249. doi: 10.1016 / S1473-3099 (13) 70250-0. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui LP, Johnston JC, Lan Z, Law S, MacLean E, Trajman A, Menzies D, Benedetti A, Ahmad Khan F. Precisión diagnóstica de las pruebas serológicas para el covid -19: revisión sistemática y

metaanálisis. *BMJ*. 2020; 370 : m2516. doi: 10.1136 / bmj.m2516. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

6. Yu HQ, Sun BQ, Fang ZF, Zhao JC, Liu XY, Li YM, Sun XZ, Liang HF, Zhong B, Huang ZF, Zheng PY, Tian LF, Qu HQ, Liu DC, Wang EY, Xiao XJ, Li SY, Ye F, Guan L, Hu DS, Hakonarson H, Liu ZG, Zhong NS. Características distintivas de la respuesta de IgA específica del SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19. *Eur Respir J*. 2020; 2001526 : 2001526. doi: 10.1183 / 13993003.01526-2020. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

7. Ma H, Zeng W, He H, Zhao D, Jiang D, Zhou P. Respuestas séricas de IgA, IgM e IgG en COVID-19. *Cell Mol Immunol*. 2020; 17 (7): 773–775. doi: 10.1038 / s41423-020-0474-z. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

8. Padoan A, Sciacovelli L, Basso D, et al. Respuesta de IgA - Ab a la glucoproteína de pico de SARS - CoV - 2 en pacientes con COVID - 19: un estudio longitudinal. *Clin Chim Acta*. 2020; 507 : 164-166. doi: 10.1016 / j.cca.2020.04.026. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

9. Herroelen PH, Martens GA, De Smet D, Swaerts K, Decavele AS. Respuesta inmune humoral al SARS-CoV-2 [publicado en línea antes de la impresión, 18 de agosto de 2020]. *Soy J Clin Pathol*. 2020: aqaa140. 10.1093 / ajcp / aqaa140. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)]

10. Long QX, Deng HJ, Chen J, et al. Respuestas de anticuerpos al SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19: la aplicación en perspectiva de las pruebas serológicas en la práctica clínica. preimpresión medRxiv.