

# **CONSIDERACIONES SOBRE COVID-19 IgG/IgM**

## **RAPID TEST KIT PRODUCIDO POR EGENS**

*(Nantong Egens Biothechnology Co., Ltd.)*

*Barcelona, 30 de abril de 2020*

*Joaquim Llena Cortina & Marc Vives Enrich*

# ÍNDICE

0. INTRODUCCIÓN: PRESENTACIÓN DE Smedical Health&Beauty

I. ESTUDIOS REALIZADOS EN CHINA SOBRE COVID-19 IgG/IgM RAPID TEST  
KIT

II. TRABAJOS IMPULSADOS POR Smedical PARA LA VALIDACIÓN DEL COVID-  
19 IgG/IgM RAPID TEST KIT DEL LABORATORIO EGENS

1. Hospital de Bellvitge
2. Hospital Clínic
3. Hospital de Martorell
4. Hospital Severo Ochoa
5. Hospital de Vielha
6. Consorci Sanitari Integral
7. Otros

III. CONCLUSIONES PROVISIONALES

ANEXOS (1 a 4)

## PRESENTACIÓN DE **Smedical Health&Beauty**

Smedical H&B España es la transformación de la compañía Intersan, fundada en 1943 por Ángel Vives, padre del actual CEO, Jordi Vives. Desde sus inicios, Intersan y Smedical H&B (en adelante Smedical) se especializaron en la fabricación, importación y distribución de dispositivos médicos y test in-vitro. La tercera generación la representa Marc Vives, licenciado con honores en Biología Celular y Molecular por la Universidad de Glasgow, master en investigación Biomédica, y Director Técnico de la empresa.

Desde 1990 Smedical importa y distribuye diversos test de diagnóstico rápido, desde test de embarazo fabricados por EGENS en China (penetración del 20% del mercado español), así como test de marcadores de remodelo y resorción ósea para el seguimiento de la osteoporosis, y otros de detección de anticuerpos frente a determinadas enfermedades infecciosas.

En 2014, se crea Smedical Health and Beauty-México, especializada en producción y comercialización de productos clase 1 que se exporta a diferentes partes del mundo. Con planta productiva en México y España, ofrece productos de vanguardia en salud y bienestar. N-Lice® N-Ticks® N-Dry® son gamas de productos innovadores, funcionales y naturales que se comercializan en más de veinte países. Uno de estos productos, N-Lice® (coletero repelente de *pediculus humanus*), ha sido galardonado con el premio a la innovación en Francia, elegido *Producto del Año 2019*.

Smedical, además distribuye para España, una amplia gama de productos de alta calidad en el sector de la Parafarmacia y Ortopedia (con marca propia, *STIL*) y ostenta la representación y distribución de la multinacional Microlife®, fabricante número 1 en el mundo de termómetros clínicos, tensiómetros y baumanómetros.

A finales de febrero de 2020 (antes de la declaración de la pandemia por parte de la OMS el 11/03/20), la empresa se planteó la incorporación, en su catálogo, del COVID-19

IgG/IgM Rapid Test Kit, al valorar la potencial demanda, la relación comercial de más de 20 años con el fabricante del test, EGENS China, y los estudios que aportó la empresa relativos a la sensibilidad y especificidad de la prueba.

Tras estas consideraciones, y valorar la recomendación de su uso en determinadas condiciones por parte de la OMS<sup>1,2</sup>, la FDA<sup>3</sup> y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica<sup>4</sup>, y al constatar estrategias de países como Inglaterra<sup>5</sup>, donde la directora del *National Infection Service at Public Health*, Profa. Sharon Peacock, decidió la aplicación de test, Smedical optó por incluirlos en su catálogo.

La OMS considera que las pruebas pueden utilizarse si no es posible realizar PCR y, en estos momentos de pandemia, es muy evidente que no hay capacidad, ni técnica ni humana, para realizar la detección de RNA en los potenciales pacientes y/o contactos. La FDA, cambiando las directrices del 16/03/20, la semana del 26 de marzo, abrió la puerta al uso de test serológicos rápidos<sup>3</sup>. La FDA basó su decisión valorando la experiencia positiva en China, Taiwán, Singapur y en algunas comunidades de los EEUU. Posteriormente, el 20/04/20, las autoridades de New York decidieron aplicar test serológicos a la población<sup>6</sup>.

---

<sup>1</sup> Pruebas de laboratorio para el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) en casos sospechosos de infección en humanos. Orientaciones provisionales. OMS, 17 de enero de 2020.

<sup>2</sup> Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave presuntamente causada por el nuevo coronavirus (2019-nCoV). Orientaciones provisionales. OMS, 28 de enero de 2020.

<sup>3</sup> [https://techcrunch.com/2020/03/27/the-fda-just-okayed-multiple-15-minute-blood-tests-to-screen-for-coronavirus-but-there-are-caveats/?guccounter=1&guce\\_referrer](https://techcrunch.com/2020/03/27/the-fda-just-okayed-multiple-15-minute-blood-tests-to-screen-for-coronavirus-but-there-are-caveats/?guccounter=1&guce_referrer).

<sup>4</sup> Documento de posicionamiento de la SEIMC sobre el diagnóstico microbiológico de COVID-19 SEIMC: Recomendaciones Institucionales. 25/03/2020.

<sup>5</sup> <https://www.theguardian.com/world/2020/mar/25/uk-coronavirus-mass-home-testing-to-be-made-available-within-days>.

<sup>6</sup> <https://www.wsj.com/articles/coronavirus-latest-news-04-20-2020-11587379189>

## I. ESTUDIOS REALIZADOS EN CHINA SOBRE COVID-19 IgG/IgM RAPID TEST KIT

El trabajo más destacado es el que recoge el artículo publicado el 27/02/2020 en *Journal of Medical Virology* por **Li Z et al**<sup>7</sup>. El estudio valoró la sensibilidad de detección clínica y la especificidad de este tipo de prueba, analizando muestras de sangre de 397 pacientes con COVID-19 confirmados por PCR y 128 pacientes negativos (en 8 centros hospitalarios de China) **La sensibilidad general de la prueba fue del 88,66% y la especificidad del 90,63%**. El ensayo combinado IgM-IgG mostró una mejor utilidad y sensibilidad en comparación con una sola prueba de IgM o IgG. Concluyeron que se puede utilizar para la detección rápida de portadores de SARS-CoV-2, sintomáticos o asintomáticos, en hospitales, clínicas y laboratorios de pruebas.

El propio laboratorio EGENS realizó dos estudios de validación del test propio para la detección de anticuerpos IgM e IgG anti-Covid19, cuyos datos más relevantes fueron:

1. En el primer estudio, de un total de 100 pacientes, 32 con COVID-19 confirmados por PCR y 68 sujetos sanos. Entre las 32 muestras positivas, solo 1 caso fue negativo en los resultados del kit. Algunos factores que pueden explicar este falso negativo, son la falta de producción de anticuerpos por la persona infectada o una exposición al virus demasiado reciente. Los resultados de las 68 muestras negativas, fueron acordes entre la PCR y el test de detección de Ig. La sensibilidad de los kits evaluados fue del 96.88% y la especificidad del 100%, la tasa de falsos positivos fue del 0%, la tasa de falsos negativos del 3.12% y la tasa de conformidad total fue del 99%.

2. En el segundo análisis, de un total de 80 pacientes, 40 pacientes con COVID-19 confirmado y 40 sujetos sanos. Entre las 40 muestras positivas por PCR, solo 1 caso fue

---

<sup>7</sup>Li Z, Yi Y, Luo X et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. J Med Virol. 2020 Feb 27.

negativo en la detección de IgG e IgM. Entre las 40 muestras negativas, 2 casos ofrecieron resultados discordantes con la PCR. La sensibilidad de los kits evaluados fue del 97.56%, la especificidad del 95.24%, la tasa de falsos positivos del 4,76%, la tasa de falsos negativos del 2,44%, y la tasa de exactitud del 96.39%. En general, estos resultados son ligeramente inferiores a los del primer estudio clínico de validación.

Al combinar los dos estudios, resultó una sensibilidad de los kits evaluados del 97.22%, la especificidad fue del 98.15%, la tasa de falsos positivos del 2,78%, la tasa de falsos negativos del 1.85% y la tasa de exactitud es del 97.78%.

		Clinical diagnosis (PCR+)	
		+	—
COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Kit Cassette 2	+	70	2
	—	2	106

**Figura 1. Combinación de los dos estudios realizados por EGENS**

En un estudio científico, siempre es aconsejable una cohorte mayor de pacientes pero, en las circunstancias actuales, de pandemia global, la necesidad de priorizar y poder utilizar instrumentos diagnósticos rápidos, sencillos y con la posibilidad de ser aplicados a un número mayor de afectados, es un factor decisivo. Aun así, considerando todas las evaluaciones que recogemos en el presente documento damos cumplimiento a la normativa española y europea vigente, sobre Especificaciones Técnicas Comunes para productos sanitarios, diagnóstico “*in vitro*”. Normativa que regula la homologación de este tipo de pruebas clínicas y establece los mínimos imprescindibles para su validación<sup>8</sup>.

<sup>8</sup> Resolución de 6 de julio 2009, de la Subsecretaría (Ministerio de Sanidad y Política Social), por la que se publican las especificaciones técnicas comunes para productos sanitarios de diagnóstico «*in vitro*», contenidas en la Decisión 2009/108/CE de la Comisión, de 3 de febrero de 2009. BOE Núm. 172 Viernes 17 de julio de 2009 Sec. I. Pág. 60052-60067

## **II. TRABAJOS IMPULSADOS POR Smedical PARA LA VALIDACIÓN DEL COVID-19 IgG/IgM RAPID TEST KIT DEL LABORATORIO EGENS**

Desde el primer momento, valoramos la necesidad de realizar una validación en nuestro medio. Para ello, se han realizado ensayos con el test producido por EGENS Corporation en varios centros hospitalarios:

- Hospital de Bellvitge
- Hospital Clínic
- Hospital de Martorell
- Hospital Severo Ochoa
- Hospital de Vielha
- Consorci Sanitari Integral: Incluye 3 hospitales, Moïsses Broggi de Sant Joan Despi, Creu Roja de L'Hospitalet de Llobregat y Dos de Mayo de Barcelona.

Además, realizamos pruebas en un laboratorio de referencia, Durán Bellido, en residencias de la tercera edad y en varias administraciones locales, aplicando los test al personal de riesgo: administrativos, policías, funerarias, mantenimiento, etc.

### **1. HOSPITAL DE BELLVITGE (ANEXO 1)**

En el análisis del hospital de Bellvitge se valoraron 49 muestras: 37 de individuos con COVID-19 confirmado por PCR y 9 negativos para COVID-19 y 3 de los que no se disponía del resultado por PCR. Por tanto, 46 muestras las consideraron validas: 13 procedían de muestras de suero congeladas y 33 muestras de sangre. Entre las 37 muestras positivas con PCR, en 14 no se detectaron ni IgG ni IgM. Las 10 muestras negativas por PCR, resultaron negativas en la determinación de IgG e IgM.

La sensibilidad de los kits evaluados fue del 62,2%, la especificidad es del 100.00%, el valor predictivo positivo (VPP) = 23/23= 100%, el valor predictivo negativo (VPN) = 9/23= 39.1 % y la tasa de exactitud es del 69.57%.

	Test EGENS	PCR	Muestra	Fecha muestra	Días desde el inicio de los síntomas
21	p	POSITIVA	sangre	30-mar	10
22	P	POSITIVA	sangre	30-mar	10
23	P	POSITIVA	sangre	30-mar	10
24	P	POSITIVA	suero	18-mar	10
25	P	POSITIVA	sangre	30-mar	11
26	P	POSITIVA	suero	16-mar	11
27	P	POSITIVA	suero	18-mar	11
28	NEGATIVA	NEGATIVA	suero	17-mar	11
29	NEGATIVA	NEGATIVA	suero	24-mar	11
30	NEGATIVA	POSITIVA	sangre	30-mar	12
31	p	POSITIVA	sangre	30-mar	13
32	P	POSITIVA	sangre	30-mar	13
33	P	POSITIVA	sangre	30-mar	13
34	P	POSITIVA	sangre	30-mar	13
35	P	POSITIVA	sangre	30-mar	14
36	P	POSITIVA	suero	24-mar	14
37	NEGATIVA	NEGATIVA	sangre	30-mar	14
38	P	POSITIVA	sangre	30-mar	16
39	P	POSITIVA	sangre	30-mar	16
40	P	POSITIVA	suero	20-mar	16
41	NEGATIVA	POSITIVA	sangre	30-mar	18
42	P	POSITIVA	sangre	30-mar	22
43	P	POSITIVA	sangre	30-mar	26
44	NEGATIVA	POSITIVA	sangre	30-mar	30

**Figura 2. Casos con sintomatología de más de 10 días de evolución**

Cuando realizamos la segmentación del producto utilizado para la realización del test (sangre recién extraída o suero congelado), vemos que la sensibilidad aumenta ligeramente al utilizar sangre al 65,4%. Los cambios más significativos en la sensibilidad del test se producen al aplicar el test a partir de los 10 días de aparición de la sintomatología.



Si aplicamos el test a los 10 días de evolución, la sensibilidad de la prueba alcanza el 85,7%. (de 21 casos con PCR, detectamos IgG y/o IgM en 18). En el trabajo de validación del Hospital de Bellvitge, valoraron a partir del día 11 del inicio de los síntomas, obteniendo una sensibilidad del 82%, un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 50%.

Las conclusiones de la valoración del hospital de Bellvitge son las siguientes:

*“Limitaciones derivadas de una muestra pequeña y seleccionada con sesgo. Los resultados en series más largas pueden variar, en función de la población estudiada*

*Resultados:*

- **Sensibilidad más alta en muestras recién extraídas; técnica recomendable para realizar en “fresco”, y no tanto como prueba diferida en sueros almacenados.**
- **La sensibilidad disminuye cuando la duración de los síntomas es <10 días.**
- *Muy bajo VPN en los distintos grupos, lo que obliga a utilizar otras técnicas diagnósticas en los pacientes con resultado negativo.*

**Técnica:**

- *Aunque es bastante fácil de realizar se debe tener cuidado con la adición de la muestra de sangre.*
- **El volumen de sangre/suero a añadir es inferior al de otros test de las mismas características (lo que puede afectar a la sensibilidad).**
- *En algunas ocasiones, la difusión de la sangre/suero a lo largo de la tira no es óptima.*
- *Fácil de interpretar*
- *La diferenciación entre IgG e IgM no aporta ventajas en el diagnóstico en nuestro estudio (solo 1 suero positivo para IgM aisladamente)”.*

## 2. HOSPITAL CLÍNICO Y PROVINCIAL DE BARCELONA (ANEXO 2)

Con el objetivo de generar datos de sensibilidad y especificidad de las pruebas de técnicas rápidas de detección de anticuerpos frente a SARS-COV-2, el test fabricado por EGENS Corporación se aplicó a 68 muestras de suero obtenido de sangre recogida mediante punción venosa.

Los casos y controles se seleccionaron atendiendo a los siguientes criterios:

- Pacientes ingresados en plantas de hospitalización del Hospital Clínic, con diagnóstico confirmado COVID-19 por medio de RT-PCR.
- Duración del ingreso variable.
- Incluyendo pacientes del Hospital Clínic que no hubieran manifestado clínica compatible con infección por SARS-CoV-2 en los últimos 30 días, y que presentaban una prueba de RT-PCR negativa.
- Se excluyeron aquellos controles con inmunosupresión primaria o secundaria.

### Resultados

**Figura 3. Toma de la muestra < 10 días de iniciarse la sintomatología:**

		PCR	
		Positivo	Negativo
IgM	Positivo	13	0
	Negativo	20	7

		PCR	
		Positivo	Negativo
IgG	Positivo	12	0
	Negativo	21	7

Menos de 10 días (incluyéndolo)	IgM	95% IC		IgG	95% IC		Total	95% IC	
		0,23	0,58		0,21	0,55		0,23	0,58
Sensibilidad	0,39	0,23	0,58	0,36	0,21	0,55	0,39	0,23	0,58
Especificidad	1,00	0,56	1,00	1,00	0,56	1,00	1,00	0,56	1,00
VPP	1,00	0,72	1,00	1,00	0,70	1,00	1,00	0,72	1,00
VPN	0,26	0,12	0,47	0,75	0,11	0,45	0,26	0,12	0,47



**Figura 4. Toma de la muestra > 10 días de iniciarse la sintomatología:**

		PCR	
		Positivo	Negativo
IgM >10d	Positivo	24	0
	Negativo	3	1

		PCR	
		Positivo	Negativo
IgG >10d	Positivo	24	0
	Negativo	3	1

Más de 10 días	IgM	95% IC		IgG	95% IC		Total	95% IC	
Sensibilidad	0,89	0,70	0,97	0,89	0,70	0,97	0,93	0,74	0,99
Especificidad	1,00	0,05	1,00	1,00	0,05	1,00	1,00	0,05	1,00
VPP	1,00	0,83	1,00	1,00	0,83	1,00	1,00	0,83	1,00
VPN	0,25	0,01	0,78	0,25	0,01	0,78	0,33	0,02	0,98

La conclusión provisional, en base a esta muestra, fue que la sensibilidad de la detección de IgM e IgG es de 0,89 transcurridos más de 10 días del inicio de la sintomatología de la COVID-19, siendo la especificidad del 100%.

### **3. HOSPITAL DE MARTORELL (ANEXO 3)**

Con el mismo objetivo que en los anteriores ensayos, en el Hospital de Martorell se realizaron pruebas serológicas en 26 casos:

- 19 pacientes con COVID-19 confirmada por PCR.
- 5 pacientes ingresados por otros motivos, otras patologías sin sintomatología propia de la COVID 19
- 2 enfermeras con clínica respiratoria y PCR negativa para SARS-COV 2 y que habían guardado cuarentena.

Entre las 19 muestras positivas para PCR, en 17 casos la detección de anticuerpos IgG y/o IgM fue positiva, en dos casos el resultado fue dudoso (a efectos estadísticos, se computarán como falsos negativos). En los 7 casos con PCR negativa, no se detectaron anticuerpos. En esta valoración, la sensibilidad de los kits evaluados fue del 89.47%, la especificidad del 100.00%, la tasa de falsos positivos del 0%, y la tasa de exactitud del 92.31%.

		Clinical diagnosis	
		+	—
COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Kit Cassette 2	+	17	0
	—	2	7

**Figura 5. Resultados hospital de Martorell.**

#### **4.HOSPITAL SEVERO OCHOA DE LEGANES<sup>9</sup>**

En el Hospital Severo Ocho de la Comunidad de Madrid, además de valorar el test de EGENS, se realizó una comparación con el test de otro laboratorio, SIENNA. Se valoraron 51 sueros de pacientes con infección activa por coronavirus (41 con PCR + y 10 con criterios clínicos compatibles) y 20 sueros de individuos no afectados por COVID 19.

La sensibilidad de ambos test para la detección de IgG fue del 86,8%. Se evidenció una diferencia apreciable en cuanto a la facilidad de lectura/intensidad de la presencia de IgM de forma que, apreciablemente el test de la marca EGENS, producía reacciones más intensas y por tanto, de más fácil lectura. Dato especialmente importante, si tenemos

<sup>9</sup> Estos resultados son provisionales y solo pueden utilizarse de forma interna en Smedical. Estos resultado han sido facilitados por uno de nuestros clientes que facilitó los test al Hospital Severo Ochoa para valorar su sensibilidad.

\* en cuenta que la IgM se produce bastante antes en el tiempo que la IgG. La diferencia de sensibilidad para la detección de IgM fue de 40 a 80% a favor del test de EGENS. Si solo se consideraban las muestras con PCR positiva, la sensibilidad aumentó ligeramente, hasta el 88%. No disponemos de información sobre los días de evolución de la sintomatología de los pacientes testados.

#### **5. HOSPITAL DE VIELHA y SERVEI ARANÉS DE BENESTAR E SALUT (ANEXO 4)**

En el periodo comprendido entre los días 18 y 26 de abril de 2020, se realizaron 77 test serológicos EGENS a pacientes diagnosticados de infección por coronavirus SARS-CoV 2 que se encontraban en muy diverso estadio de enfermedad, con un lapso de tiempo desde inicio de los síntomas que iba de los 9 a los 44 días.

Se objetivaron los siguientes resultados:

1. De los 77 pacientes evaluados, **en 20 casos se había realizado previamente una PCR.**

Centrándonos primero en estos pacientes, nos encontramos con que:

##### **a). 15 pacientes con PCR positiva:**

- 14 el resultado del test fue positivo para IgM e IgG.
- Tiempo de evolución de síntomas entre 21 y 37 días (media 27 días).
- Tiempo entre PCR y test serológico: de 9 a 30 días (mediana 23 días).
- 1 paciente con 34 días desde el inicio de los síntomas y PCR positiva de 27 días y con resultado positivo sólo para IgG.

##### **b). 5 pacientes con clínica compatible y con PCR negativa:**

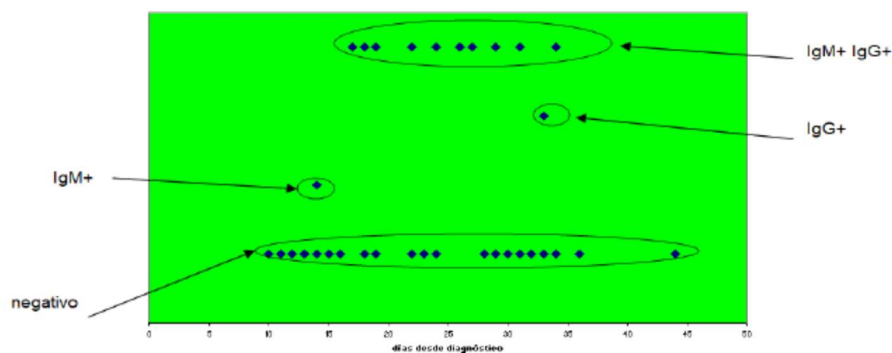
- 1 fue positivo para IgG e IgM.
- 1 positivo solo para IgG.
- 3 con clínica compatible y PCR negativa resultaron también test serológico negativo.

	PCR +	PCR -
TEST EGENS +	15	2
TEST EGENS -	0	3

**Figura 6. Resultados Hospital de Vielha.**

2. Los otros 57 pacientes estudiados habían sido diagnosticados sólo por criterios clínicos y correspondían todos a pacientes en estadio I de la enfermedad. En ellos, los tiempos entre el inicio de la enfermedad y la realización del test, variaba entre 10 y 44 días. Como ya era de prever, en las franjas más bajas de tiempo de evolución se presentó 1 resultado de un test positivo sólo para IgM (un paciente con 14 días desde diagnóstico), y en las franjas más altas (33 días) aparecieron 2 pacientes con test positivo sólo para IgG.

Del total de estos 57 test realizados, se obtuvieron 17 positivos y 40 negativos sin relación clara con los tiempos de evolución\*.



**Figura 7. Presencia de IgM e IgG y tiempo de evolución de la enfermedad.**

\* Esta afirmación se apoya en el concepto clásico que sostiene que la IgM, en un proceso infeccioso agudo suele negativizarse a partir de las 3 semanas y como veremos más adelante este supuesto no se cumple en el caso de la COVID 19.

## **Conclusión Hospital de Vielha**

*“En nuestro centro, con los test realizados en las características antes expuestas, detectamos que en pacientes en los que el diagnóstico se basa en la clínica más la confirmación por PCR, el test serológico EGENS tiene una buena correlación e incluso ha permitido confirmar la infección en 2 casos en los que se había sospechado un falso negativo de la PCR.*

*En ningún caso, con los tiempos de evolución medios de 27 días se obtuvieron resultados serológicos negativos en pacientes con confirmación diagnóstica previa por PCR.*

*En el grupo más amplio de pacientes en los que el diagnóstico es solamente en base a criterios clínicos todos ellos catalogados como leves, la rentabilidad del test ha sido de 17 resultados positivos sobre 57 posibles. En este colectivo el factor tiempo desde diagnóstico no creemos que sea un condicionante del resultado.”*

## **6. CONSORCI SANITARI INTEGRAL** (informe en vías de elaboración)

El Consorci Sanitari Integral incluye 3 centros hospitalarios: hospitales Moïsses Broggi de Sant Joan Despí, Creu Roja de L'Hospitalet de Llobregat y Dos de Mayo de Barcelona. En los tres centros se han valorado los test de EGENS y después de comparar con otros test de características similares de otros fabricantes, el Consorci Sanitari Integral ha optado por continuar trabajando con el test de EGENS.

Estamos pendientes del informe, pero podemos avanzar que en lo referente a sensibilidad los resultados son parecidos a los de los anteriores centros.



### III. CONCLUSIONES PROVISIONALES

La mayoría de estudios y expertos consideran que la detección de RNA del SARS-CoV-2, mediante **la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), es la técnica de elección para el diagnóstico de seguridad de enfermedad COVID-19**. Pero, resulta evidente, que en la situación en la que estamos, no hay capacidad técnica ni humana para poder realizar PCR al conjunto de individuos sintomáticos y/o los contactos con enfermos confirmados de COVID-19. Es en este contexto, que queda plenamente justificado el uso de las denominadas pruebas serológicas o test de detección rápida.

Entre las técnicas serológicas, podemos diferenciar entre las que intentan detectar antígenos del virus y las que detectan anticuerpos. Si bien la detección de antígenos puede suponer un diagnóstico de seguridad de enfermedad activa, en estos momentos (31/04/2020) no podemos encontrar en el mercado test con las garantías suficientes. Un trabajo esperanzador, en fase de publicación en British Medical Journal<sup>10</sup>, apunta la buena sensibilidad y especificidad de la detección de una proteína de la nucleocápside.

Mientras no dispongamos de una mayor capacidad de realizar PCR o test de detección de antígenos fiables, los test de detección de anticuerpos son un instrumento que se ha mostrado útil en otros países<sup>3,5,6</sup> y pueden ayudar a conocer la situación real del nivel de contagios en una población determinada. Pueden ser útiles, en screenigs iniciales, en algunos grupos, colectivos y entornos laborales, en los que la expansión del contagio puede ser más rápida, como por ejemplo, residencias de personas mayores, entornos sanitarios y socio-sanitarios, trabajadores del sector público, etc. Algunos epidemiólogos consideran que serán de mucha utilidad después de la primera onda expansiva de la pandemia.

---

<sup>10</sup>Bo Diao, Kun Wen, Jian Chen et all. Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein running title: Diagnosis of COVID-19 by N antigen detection. Sometido a revision para publicación en BMJ

## 7. OTROS

Además, se han realizado pruebas en situaciones y entornos muy diversos, desde un laboratorio de referencia, Durán Bellido, hasta en residencias de personas mayores, pasando por los servicios de varias administraciones locales, que han aplicado los test a personal de riesgo: policías, funerarias, mantenimiento, personal administrativo, etc.

De momento, no podemos aportar los informes pero, podemos adelantar que la experiencia en el laboratorio Duran Bellido es buena, comparando el test de EGENS con otros test similares y otras técnicas diagnósticas. Estas pruebas ratifican la sensibilidad y la especificidad del test, pero no dispondremos del conjunto de datos clínicos y epidemiológicos hasta dentro de unas semanas.

Tampoco podemos aportar datos de las experiencias en las administraciones locales pero, tanto en este ámbito como y muy especialmente, en el de las residencias de personas de la tercera edad, **es un imperativo que los test sean prescritos, realizados e interpretados por personal sanitario debidamente formado ya que, de lo contrario, pueden llegar a interpretar los test serológicos como indicadores de enfermedad o ausencia de la misma y tal como veremos en las conclusiones, esto puede inducir a errores de interpretación con consecuencias nefastas.**

Nuestra experiencia, con una muestra suficiente para poder dar algunas orientaciones, (entre 500 y 1000 test realizados en los centros a los que hemos hecho referencia) coincide con la que recoge la bibliografía, encontrando que la sensibilidad de este tipo de test se sitúa entre el 80 y el 90 %.

Esta experiencia nos permite realizar algunas aportaciones, tanto genéricas como en la aplicación concreta de la técnica:

- Es una técnica fácil de aplicar, económica y por tanto, nos ofrece la posibilidad de realizar diariamente un gran número de pruebas.

- El principal hándicap, es que el Valor Predictivo Negativo (VPN) es bajo y ante una prueba serológica negativa, si hay sospecha clínica o posibilidad de contagio por contacto con un individuo COVID 19+, tendremos que realizar una PCR.

- La facilidad en poder aplicar la técnica, condiciona que operadores ajenos al sector sanitario tengan la tentación de aplicar el test en diferentes ámbitos. El riesgo, además de posibles errores tanto en la aplicación de la prueba como en la gestión de los residuos que se generan (todo el material es un residuo de tipo 3), es la mala interpretación que se puede hacer de los resultados, en el sentido que se utilizan los marcadores serológicos como marcadores de enfermedad activa y, sobretodo, en el caso de negatividad en la prueba como ausencia de la enfermedad.

- Nuestra experiencia apoya el requisito que los test sean prescritos, realizados e interpretados por personal sanitario debidamente formado ya que, las consecuencias de interpretaciones erróneas pueden ser nefastas desde el punto de vista epidemiológico.



- Tal y como apuntan algunos trabajos<sup>11</sup> y las indicaciones del Ministerio de Sanidad del Gobierno de España, en un documento de referencia del 24 de abril<sup>12</sup>, los anticuerpos se detectan preferentemente a partir del día 10 de inicio de la sintomatología. Nuestra experiencia lo corrobora, a partir de los 10 días de inicio de la sintomatología, la sensibilidad alcanza valores cercanos al 90% (coinciden los diferentes centros). Observamos diferencias significativas entre aplicar el test a partir del día 7 o del día 10 de inicio de la sintomatología.

- En la misma línea podemos afirmar que la sensibilidad de los test si se aplican los 7 primeros días de inicio de la sintomatología se sitúa alrededor del 30%, por lo que desaconsejamos absolutamente su uso en estos primeros días.

- Hemos observado que la IgM persiste positiva hasta la 5ª o 6ª semana, desde el inicio de los síntomas. Tenemos poca información de comportamiento de la IgG a partir de los 60 días de inicio de la sintomatología.

- La evaluación realizada en el Hospital Severo Ochoa pone en valor la calidad y sensibilidad del test de EGENS en la detección e la IgM respecto a otros test.

- En pocos casos se detectan IgG o IgM solas, probablemente es debido al tiempo de evolución de la enfermedad en los casos testados. Para disponer de una información más precisa, necesitaríamos realizar test entre el día 5 y 10 de evolución para ver el

---

<sup>11</sup>Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. medRxiv [Internet]. 6 de abril de 2020 [citado 14 de abril de 2020];2020.03.30.20047365.

Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20047365v2>

<sup>12</sup>INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS FRENTE A SARS-CoV-2 . 24 de abril de 2020. versión 2. Aprobado por la Ponencia de Alertas, Preparación y Respuesta COLABORACIÓN Sociedad española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCovChina/documentos/INTERPRETACION\_DE\_LAS\_PRUEBAS.pdf

comportamiento de la IgM (pero, recordamos que la sensibilidad en esta franja de tiempo baja notablemente) y a partir de los dos meses del inicio de los síntomas, para ver que ocurre con la IgG.

- Habitualmente, todos los estudios se han referenciado en casos de COVID 19 confirmados por PCR y la sensibilidad se valora en base a esta comparativa. En el único estudio (Hospital de Vielha) que se han realizado test serológicos a pacientes con criterios clínicos de enfermedad COVID 19 y PCR negativa, se detectaron anticuerpos en 2 de 5 casos.

- El sustrato ideal para la prueba es sangre fresca y si es posible realizarla in situ, en el lugar donde se realiza la punción o extracción de sangre.

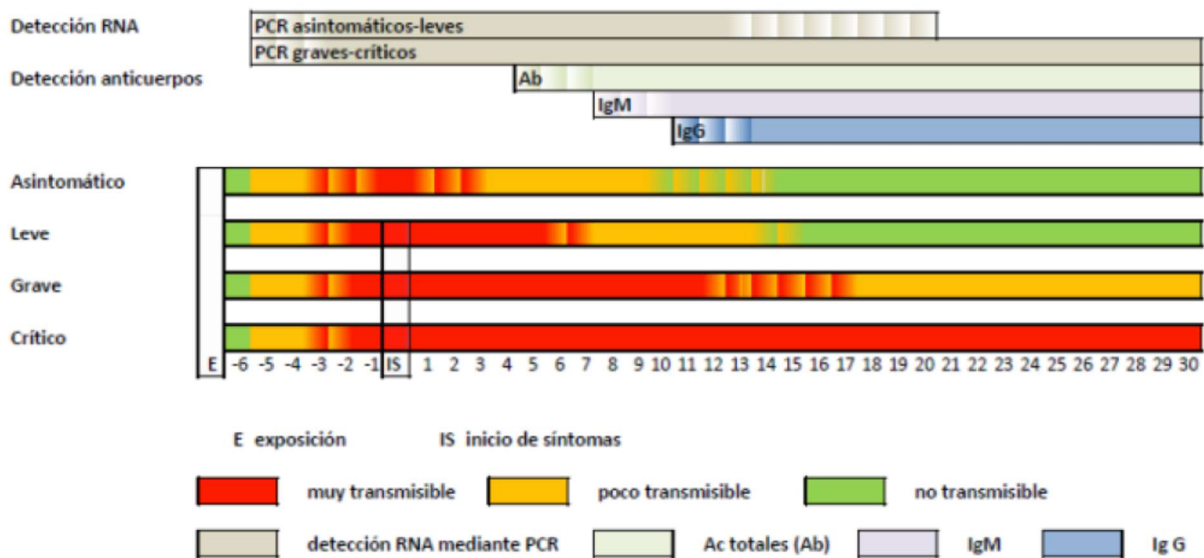
- Es aconsejable utilizar una cantidad de sangre superior a la que inicialmente indica el fabricante (indicación de 20 microlitros que equivale a ½ gota). La experiencia nos dice que hay que utilizar 40 microlitros ya que la cantidad puede afectar la sensibilidad.

- Las siguientes tablas, recogidas en el documento del Ministerio de Sanidad<sup>12</sup> pueden facilitar la comprensión seroevolutiva de la enfermedad

PCR	Ag	IgM	IgG	Interpretación
+	-	-	-	Fase presintomática
+	+/-	+/-	+/-	Fase inicial (aprox. 1-7 días)
+/-	-	+	+/-	2ª Fase (8-14 días)
+/-	-	++	++	3ª Fase > 15 días
-	-	+/-	++	Infección pasada (inmune)

**Figura 8. Evolución de la enfermedad en relación a pruebas diagnósticas.**

En la siguiente tabla pueden observarse los periodos medios de transmisibilidad en función de la gravedad de los casos de COVID-19 y su correlación con los periodos de detección de RNA de SARS-CoV-2 mediante PCR y de anticuerpos mediante técnicas serológicas.



**Figura 9. Periodos de transmisibilidad/gravedad/pruebas diagnósticas <sup>12</sup>.**

Documento provisional a la espera de otros resultados.

**DOCUMENTO DE USO EXCLUSIVAMENTE INTERNO DE Smedical.**

Este documento ha sido elaborado por:

Dr. Joaquim Llena Cortina, director médico.

Sr. Marc Vives Enrich, director técnico.

Con la colaboración del Sr. Jordi Vives.

Barcelona, a 30 de abril de 2020.

