



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Carta al Editor

Reacciones cruzadas entre factor reumatoide e IgM SARS-CoV-2

Cross-reactions between rheumatoid factor and IgM SARS-CoV-2

Sr. Editor:

Tras el inicio de la infección por SARS-CoV-2 se ha prestado especial atención en proteger y reducir la transmisión en poblaciones vulnerables. De los métodos descritos por Hernández-Pérez et al.¹, así como test rápidos de inmunoglobulinas², los métodos más utilizados son la detección de ácidos nucleicos y pruebas basadas en la reacción antígeno-anticuerpo. Nos parece importante incidir sobre la posibilidad de reacciones cruzadas IgM entre factor reumatoide e IgM SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas con factor reumatoide elevado como la artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren.

La reacción en cadena de la polimerasa inversa (RT-PCR) requiere al menos 4-6 h y presenta un elevado coste. Es la técnica más útil para el diagnóstico de infección activa y se debe considerar de elección ya que: a) detecta la presencia del virus en las muestras de nasofaringe en fase aguda; b) pueden utilizarse muestras como aspirado endotraqueal, broncoaspirado y lavado broncoalveolar; c) permite estudiar un gran número de pacientes por la posible automatización de los procedimientos, y d) es más sensible (S) y específica (E) que los otros métodos disponibles. Tiene menor cantidad de falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN). La interpretación de la PCR se debería hacer prudentemente y dentro de cada contexto clínico, especialmente cuando el resultado es negativo.

Recientes trabajos en COVID-19 se han centrado también en los inmunoensayos (*enzyme-linked immunosorbent assay* [ELISA]) y en los test rápidos de antígenos y anticuerpos². Por un lado, el test ELISA es una prueba inmunoenzimática que determina la presencia de anticuerpos IgM e IgG, o una combinación de IgM+IgA. Dentro del segundo grupo hay los que detectan antígenos o los que detectan anticuerpos (IgM/IgG).

Para la detección de antígenos no existen muchos estudios que demuestren su S y su E en SARS-CoV-2 en frotis nasofaríngeo. Sin embargo, parece ser que la carga viral es mayor en las fosas nasales que en la orofaringe, y que en los primeros días de infección la carga viral oscila entre 104 y 108 ejemplares de ARN/ml. Esto sugeriría que la detección de Ag del SARS-CoV-2 podría tener buena S si hay un buen anticuerpo disponible. Las ventajas de esta prueba son la S adecuada y la rapidez, ya que los ensayos de inmunocromatografía suelen generar resultados en unos 15-30 min. La principal desventaja es la dificultad de procesar muchas muestras en un corto período de tiempo.

La detección de anticuerpos IgM e IgG específicas permiten caracterizar la respuesta inmune al virus de una manera cualitativa y cuantitativa. Tras infección por SARS-CoV-2, la IgM se detecta a

partir de los 3-5 días del inicio los síntomas y desaparece hacia el día 21 postinfección. Posteriormente aparece la IgG, que normalmente se detecta a partir de los 14 días y va aumentando durante el periodo de convalecencia. Las IgG se mantienen en sangre más allá del periodo de convalecencia, proporcionando la esperada inmunidad a largo plazo, todavía pendiente de confirmarse^{3,4}.

Recientemente se ha estudiado mediante técnicas *gold immunochromatography assay* (GICA) y ELISA la posible interacción en las pruebas de detección de anticuerpos IgM por SARS-CoV-2 en 86 muestras de suero de varios pacientes: 5 sueros (+) para la IgM del virus de la influenza A (gripe A), 5 sueros (+) para la IgM del virus de la influenza B (gripe B), 5 sueros (+) para la IgM de *Mycoplasma pneumoniae*, 5 sueros (+) para la IgM contra *Legionella pneumophila*, 6 sueros de pacientes con infección por VIH, 36 sueros (+) para factor reumatoide IgM (RF-IgM), 5 sueros de pacientes hipertensos, 5 sueros de pacientes con diabetes mellitus y 14 sueros con infección por SARS-CoV-2⁵. Se analizaron los factores que producen anticuerpos IgM FP. Además, se utilizó la prueba de disociación de urea para disociar el suero IgM+ de SARS-CoV-2 utilizando la mejor concentración de disociación. Se detectaron IgM+ para SARS-CoV-2 en 22 sueros RF-IgM+ de nivel medio-alto y, como era de esperar, en las 14 muestras de pacientes con COVID-19. Los 50 sueros restantes resultaron negativos. Cuando se utiliza GICA y ELISA para detectar SARS-CoV-2 IgM, se cuantifica indirectamente el nivel de RF-IgM en el suero y se debe realizar la prueba de disociación de la urea para evitar el riesgo de resultados FP. Cuando la concentración de disociación de urea era de 6 mol/l, la IgM de SARS-CoV-2 resultó positiva en un único suero de RF-IgM+ de nivel medio-alto y en los 14 sueros de pacientes con COVID-19. Cuando la concentración de disociación de urea fue de 4 mol/l y el índice de avidéz (AI) inferior a 0,371 se ajustó a negativo, los resultados de la prueba fueron positivos para SARS-CoV-2 en 3 sueros RF-IgM+ de nivel medio-alto, así como en los 14 sueros COVID-19. Los autores concluyeron que, para detectar SARS-CoV-2 IgM, se evaluará el nivel de RF-IgM en el suero y se debe realizar la prueba de disociación de la urea para evitar el riesgo de resultados FP.

Sin embargo, el test de disociación de la urea no puede eliminar completamente la interferencia de RF-IgM. Por lo tanto, cuando los resultados de SARS-CoV-2 IgM todavía son positivos después de la disociación de la urea, se debe utilizar la PCR para el diagnóstico de ácido nucleico viral. Estos datos sugieren que los métodos descritos se deberían utilizar para eliminar o reducir el impacto de la reacción cruzada cuando se utilizan métodos GICA y ELISA para la detección de IgM SARS-CoV-2. Este hecho supondría una mejora en el cribado de casos sospechosos y grupos de alto riesgo, así como en la evaluación, prevención y control de SARS-CoV-2.

La rápida evolución de la pandemia ha requerido una respuesta ágil y acelerada. El aprendizaje sobre SARS-CoV-2 se ha ido incrementando a lo largo del tiempo, pero aún quedan por estudiar discordancias en los métodos de diagnóstico de la enfermedad. Es

importante intensificar estudios de cada uno de los test y las causas de los posibles resultados FP, y especialmente en enfermedades con FR+ como la artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren.

Bibliografía

1. Hernández-Pérez JM, Martín-González E, Pino-Yanes M. Virtudes y dificultades en los test diagnósticos de la infección por el SARS-CoV-2. Med Clin (Barc). 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.019>.
2. Constan Rodríguez J, Fernández Roldán C, López Robles C. El test rápido de inmunoglobulinas confirma un caso sospechoso de COVID-19. Med Clin (Barc). 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.008>.
3. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica: Documento de posicionamiento de la SEIMC sobre el diagnóstico microbiológico de COVID-19. <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020>.
4. López J, Mitjà O. Salida coordinada del confinamiento. Propuesta de intervenciones de salud pública para el control de la infección SARS-CoV-2 en la comunidad. https://www.diariandorra.ad/uploads/documentos/2020/04/03/_document_5f7df7f4.pdf.

5. Wang Q, Du Q, Guo B, Mu D, Lu X, Ma Q, et al. A method to prevent SARS-CoV-2 IgM false positives in gold immunochromatography and enzyme-linked immunosorbent assays. J Clin Microbiol. 2020;58:e00375-20. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00375-20>, <https://jcm.asm.org/content/jcm/early/2020/04/09/JCM.00375-20.full.pdf>.

Marta Vinyé Bausà^a, Rosa Bausà Peris^b y Hèctor Corominas^{a,c,*}

^a Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España

^b Servei de Salut Laboral, Hospital Universitari de la Sant creu i Sant Pau, Barcelona, España

^c Servei de Reumatologia, Hospital Universitari de la Sant creu i Sant Pau, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vancor@yahoo.com (H. Corominas).