

Papel de la IgA específicas en el diagnóstico serológico de Covid-19

El diagnóstico serológico de la infección por SARS-CoV-2 se ha centrado en el esquema clásico de la búsqueda de las IgM e IgG específicas contra el virus. Este método se basa en la concepción de que las IgM se producen precozmente tras una infección y, por lo tanto, se consideran un marcador de fase aguda, también porque su título tiende a disminuir en la fase de convalecencia. Las IgG, producidas posteriormente en el curso de la infección, se consideran un marcador de infección pasada, así como de inmunidad a largo plazo. En el caso de una infección respiratoria, como es la de SARS-CoV-2, las IgA específicas pueden desempeñar un papel importante, y de hecho se han publicado artículos científicos que estudian su cinética de aparición y demuestran su utilidad de diagnóstico en pacientes afectados por COVID 19.

Las IgA son la segunda inmunoglobulina sérica por abundancia en el suero (2 - 3 mg/dL), tras las IgG (10 - 12 mg/dL), pero su catabolismo es entre cuatro y ocho veces más rápido, por lo que la cantidad producida diariamente es comparable a la de las IgG. Además, las IgA son la principal inmunoglobulina secretora producida a nivel de las membranas mucosas, cuyas superficie total estimada es de 400 m², de los cuales 100 m² constituyen solo la membrana mucosa de los pulmones. Por lo tanto, las IgA representan la clase de inmunoglobulinas más abundante producida por el sistema inmunitario y nuestro cuerpo emplea una cantidad considerable de energía para mantener sus niveles de biosíntesis. Su función, de hecho, es proteger al organismo de la penetración de microorganismos nocivos a nivel de las mucosas, por lo que éstas representan la primera línea de defensa en particular para los patógenos respiratorios, si consideramos que con cada respiración se introducen en el tracto respiratorio miles de diferentes microorganismos.

DIESSE, gracias a su experiencia en el desarrollo de pruebas para la serología de enfermedades infecciosas respiratorias, inmediatamente se volvió al desarrollo de kits para la investigación de las tres clases de inmunoglobulinas, no limitadas solamente a las IgG e IgM.

El papel de las IgA séricas en el curso de la infección por COVID 19 ha sido indicado en varios artículos científicos, aunque muchos de los estudios publicados hasta ahora se refieren sólo a las IgG e IgM, tal vez debido al hecho de que en el mercado IVD no hay muchos kits de diagnóstico para la búsqueda de las IgA.

Guo et al. muestran que en pacientes chinos en las primeras etapas de la infección, las IgA e IgM anti-SARS-CoV-2 se comienzan a encontrar, en promedio, dentro de los 5 días posteriores a la exposición al virus (rango 3 - 6 días). En 41 muestras colectadas dentro de los 7 días posteriores al inicio de los síntomas, se encontraron IgA en 38 muestras (92.7%) e IgM en 35 (85.4%); además, el título de IgA era mayor que lo de las IgM.

Padoan et al. obtuvieron resultados similares en pacientes italianos, en los cuales, en promedio, la respuesta en IgA se producía después de 4 días desde el inicio de los síntomas con títulos de anticuerpos más altos que los de las IgM, que aparecían en promedio después de seis días. El título de las IgM disminuía después de aproximadamente 34 días, mientras que el título de las IgA aún permanecía alto después de 40 días.

Parece que las IgA tengan importancia diagnóstica en los pacientes con síntomas graves y síntomas moderados, ya que el título promedio de anticuerpos de los pacientes con síntomas graves es mayor. El estudio de Yu *et al.* también muestra que no hay diferencias en el título de anticuerpos para las IgM en pacientes chinos con síntomas severos y moderados. Yu *et al.* también reportan que existe una asociación positiva entre los niveles de IgA anti-SARS-CoV-2 y la puntuación APACHE II (Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation) que representa un método para evaluar la gravedad de las condiciones clínicas de un paciente hospitalizado en cuidados intensivos.

Conclusiones similares también fueron alcanzadas por Dahlke *et al.* quienes estudiaron a dos pacientes alemanes, esposo y esposa, ambos con COVID 19, el esposo con síntomas severos y la esposa con síntomas leves. Ambos pacientes habían montado una respuesta inmune con producción de IgA, con la diferencia de que en la paciente con síntomas leves, la producción de IgA había comenzado antes

que en el paciente grave, en el que había comenzado más tarde, pero con títulos de anticuerpos más altos. Aunque el número de pacientes es muy limitado, este estudio puede representar un punto de partida para investigar el papel de la IgA en la eliminación del virus.

La búsqueda de anticuerpos es útil en pacientes afectados por Covid 19 con una prueba molecular positiva, como prueba confirmatoria, y se vuelve esencial en pacientes asintomáticos o pauci-sintomáticos o en pacientes examinados semanas después de la infección, en los que la carga viral puede ser desminuida o a niveles indetectables.

Por su cinética de aparición y por los títulos diferenciales que se encuentran en pacientes con síntomas severos y con síntomas moderados, las IgA pueden apoyar el diagnóstico de COVID 19, también considerando que la búsqueda de las IgM puede ser no concluyente debido a la títulos bajos con los cuales se expresan dichos anticuerpos.

Bibliografía

Dahlke C. et al. Distinct early IgA profile may determine severity of COVID-19 symptoms: an immunological case series. MedRxiv 2020.04.14.20059733

Guo L. et al. Profiling early humoral response to diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clin Infect Dis 2020 Mar 21:ciaa310. doi: 10.1093/cid/ciaa310

Lippi G. et al. Current laboratory diagnostics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Acta Biomed 2020; 91 (2): 137-145

Ma H. et al. COVID-19 diagnosis and study of serum SARS-CoV-2 specific IgA, IgM and IgG by a quantitative and sensitive immunoassay. medRxiv 2020.04.17.20064907

Okba NMA et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Emerg Infect Dis.* 2020 Jul <https://doi.org/10.3201/eid2607.200841>

Padoan A et al. IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-Cov_2 in patients with COVID-19. A longitudinal study. *Clin Chim Acta.* 2020 25;507:164-166.

Pilette C. et al. Lung mucosal immunity: immunoglobulin-A revisited. *Eur Respir J* 2001; 18: 571-588

Sun B. et al. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):940-948

Woof J & Kerr MA. The function of IgA in immunity. *J Pathol* 2006; 208: 270-282

Yu H et al Distinct features of SARS-CoV-2-specific IgA response in COVID-19 patients *Eur Respir J* (2020); 2001526. Web. 25 May. 2020.