

Las pruebas de antígenos para el nuevo coronavirus, que se promocionan como BPR (Baratas, Precisas y Rápidas). Por Juan Gérvas y Mercedes Pérez-Fernández.

[English version below]

INTRODUCCIÓN.

Nos escribe un amigo, médico de cuatro pueblos que suman apenas 400 habitantes. Son pueblecitos de la #EspañaVaciada (vaciada después de haberla dejado exangüe, sin servicios ni prestaciones).

Dice: “Oye, que si habéis escrito sobre el uso de la PCR y de los test de anticuerpos, ¿por qué no me explicáis un poco eso de las pruebas de antígenos, para que se lo sepa contar a mis pacientes, que a base de oír a los expertos en la televisión terminan sabiendo más que yo? O eso me parece a mí, visto su dominio del lenguaje y el llamarlas BPR (por baratas, precisas y rápidas). ¿Es así?”.

Le contestamos que hay pruebas y pruebas de covid19, que le llamaremos para hablar de las de antígenos.

¿A QUIÉNES SE HACEN LAS PRUEBAS DE COVID19?

Las pruebas se pueden hacer a:

- 1/ ENFERMOS (DIAGNÓSTICO CLÍNICO): personas con

síntomas sospechosos de covid19, por ejemplo, pacientes que van a ver a su médico de cabecera, o que van a urgencias, porque tienen fiebre alta, tos persistente, dolor de cabeza, gran malestar, pérdida de olfato, dificultad al respirar, etc.

- 2/ CONTACTOS (RASTREO): quienes son sospechos de estar contagiados pues han tenido contacto cercano con enfermos que dan positivo a covid19; este contacto cercano significa espacio (menos de dos metros), tiempo (más de quince minutos), forma (sin mascarilla) y ocasión (en los dos días antes del comienzo de los síntomas del enfermo, o hasta ocho días desde el comienzo de dichos síntomas).
- 3/ POBLACIÓN (CRIBADO): personas sanas sin síntomas y sin sospecha de contactos. Es cuando se desea “tamizar” una población para saber si hay alguien que está contagiando sin saberlo, y sin síntomas.

GENERALIDADES.

Con facilidad tecnológica nos colgamos al teléfono y le hacemos una videollamada:

-Si tienes tiempo ahora y te parece bien, hablamos de esto de las pruebas de antígenos, y te lo explicamos como si fueras uno más del pueblo.

-Sí, sí. Ánimo y adelante, que en el medio rural todo el mundo termina formando parte del paisaje y yo mismo me confundo entre el paisanaje por aquello del “mimetismo, incardinación, empotramiento y compromiso profesional”.

-Vale. El nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2, es como todos los virus, un poco “objeto” inanimado, que sólo cobra vida propiamente dicha cuando pone a otros organismos a trabajar para su síntesis. Tiene una parte central con el material genético (en este caso ARN, ácido ribonucleico) y una

especie de corona con algunas proteínas específicas que le permiten “engancharse” a las células, para infectarlas.

-Me lo sé. Son la envoltura y la nucleocápside.

ANTÍGENOS Y SU DETERMINACIÓN.

-Eso, bien dicho. Las proteínas de la envoltura son antígenos, sustancias características de cada virus que desencadenan la reacción inmunitaria, de defensa y formación de anticuerpos.

-Sí, lo sé. Por ejemplo, hay también pruebas de antígenos específicos de los virus de la gripe y del virus sincitial respiratorio. Las he utilizado porque se emplean cuando tienes sospecha diagnóstica, para estar seguro.

-Exactamente. Pues lo mismo con el nuevo coronavirus. Si tienes sospecha diagnóstica tomas una muestra nasal o faríngea y así puedes determinar si hay antígenos específicos del SARS-CoV-2 (si hay virus, vaya). Generalmente la prueba se basa en dos antígenos de la envoltura para tener mayor certeza en la determinación. Se toma la muestra y se deposita en un pocillo, donde está todo preparado para “disolver” el virus (si lo hay) y por capilaridad llevar los fragmentos al lado reactivo, a una tira de papel impregnada con anticuerpos específicos. Si hay antígenos del SARS-CoV-2 se produce una reacción contra estos anticuerpos específicos que generan la señal de “POSITIVO”. En otro caso dan la señal de “NEGATIVO”. Visualmente aparece con una raya (valor de control) para negativo y dos rayas (la de control y la de infección) para el positivo, igual que pasa en el test de embarazo.

-Es decir, es una prueba de “SÍ o NO”.

-Sí, la prueba de antígenos no dice nada de la cantidad de

virus que pueda haber, sólo dice si hay o si no hay virus. Y se precisa una cierta cantidad de virus para que “funcione”. Si hay poca cantidad de virus en la muestra la prueba puede dar negativo, en falso. A cambio, si da positiva, la prueba de antígenos localiza a los pacientes más contagiosos, a los que tienen mayor carga viral que son los que nos interesa aislar para cortar la cadena de transmisión. Para que dé positiva la prueba de antígenos se precisan miles, quizá decenas de miles, de virus. En inglés: “Whereas a typical PCR test can detect a single molecule of RNA in a microlitre of solution, antigen tests need a sample to contain thousands – probably tens of thousands – of virus particles per microlitre to produce a positive result. So, if a person has low amounts of virus, the test might give a false-negative result”. En un estudio español se demostró que la prueba de antígenos es positiva cuando hay más de medio millón de virus en la muestra. Y en otro estudio, en que se hizo al tiempo en todas las muestras 1/ prueba de antígeno, 2/ PCR y 3/ cultivo vírico, no se pudo cultivar el virus en las muestras que habían dado negativas con la prueba de antígenos y positiva con la PCR, lo que indica que en dichas muestras había restos de virus pero no tenían capacidad de contagio.

PRUEBAS DE ANTÍGENOS COMPARADAS CON LA PCR.

- ¡Es verdad, qué distinto de la PCR! ¿No?

- Efectivamente, la prueba que consideramos “oro” (gold-standard), la de la PCR, se basa en la determinación del ácido nucleico, de la nucleocápside, el ARN. Y si hay fragmentos del ácido nucleico del SARS-CoV-2 se replican tantas veces cuantas sean necesarias para poder dar un resultado. Si hay muchos virus (si la carga viral es alta) se precisan pocos ciclos de replicación, menos de veinte. Si hay poco material nucleico vírico se pueden precisar 35 y 40

ciclos.

-O sea, con la PCR el virus "canta" quiera o no quiera.

-Exacto. Basta con que haya la menor cantidad de ácido nucleico del SARS-CoV-2 para que la prueba acabe dando positiva si se hacen suficientes ciclos de replicación. Incluso da positivo si tal cantidad vírica menor es irrelevante y el paciente ya no puede contagiar. Es decir, puede dar falsos positivos, en el sentido de dar positivo cierto porque haya materialmente ácido nucleico del SARS-CoV-2 pero que tal presencia sea irrelevante porque sea tan poca cantidad que no pueda contagiar. Si se hacen muchos ciclos, es lo que llamamos "sobrediagnóstico": el diagnóstico es cierto pero el pronóstico es errado.

-Y con las pruebas de antígenos, lo contrario, ¿no? Si da positiva es que el paciente es contagioso sin duda. Si da negativa, depende. Puede que haya poca cantidad de virus en la muestra por lo que dé negativo aunque el paciente sea contagioso. Es decir, puede que dé falsos negativos.

-Sí. Por eso en principio las pruebas de antígenos tienen fundamentalmente utilidad diagnóstica. Un uso sólo cuando se sospecha el diagnóstico en un paciente en los primeros días con síntomas.

USO DE PRUEBAS DE ANTÍGENOS EN ÁMBITOS CON BAJA PREVALENCIA DE COVID19.

-¿En atención primaria?

-Sí, en atención primaria y en los servicios de urgencia ambulatoria y hospitalaria en personas sintomáticas sin criterios de hospitalización se recomienda la prueba de antígenos si el tiempo de evolución es de cinco o menos días.

-¿Y si da positiva?

-Si da positiva, se confirma el diagnóstico y si da negativa, se descarta la infección y la contagiosidad. En estos ámbitos de atención a pacientes con ≤ 5 días desde el inicio de los síntomas sospechosos de covid19 hay muy bajo riesgo de falsos positivos y también muy bajo riesgo de falsos negativos.

-¡Qué lío!

-Te lo resumimos: 1/ paciente con síntomas sospechosos, 2/ con máximo cinco días de síntomas y 3/ prueba de antígeno que dé positiva (paciente con covid19) o que dé negativa (paciente sin covid19).

USO DE PRUEBAS DE ANTÍGENOS EN ÁMBITOS CON ALTA PREVALENCIA DE COVID19.

-¿Y si hay criterios de hospitalización o estamos con pacientes en ámbitos con mayor presencia de covid19 (alta prevalencia) como en residencias de ancianos, trabajadores sanitarios, pacientes ingresados, donde haya habido un brote muy agresivo, etc?

-En esos casos de atención a pacientes con ≤ 5 días desde el inicio de los síntomas en ámbitos de alta prevalencia de covid19 se emplea también la prueba de antígenos y si el resultado es positivo se confirma el diagnóstico de infección y de contagiosidad. En estos casos de gran sospecha, si da negativo puede ser un falso negativo y por ello se precisa confirmar el resultado con una PCR.

-¿Una PCR sin más?

-Bueno, sí, pero con con algunas condiciones: 1/ que no pasen más de dos días entre la prueba de antígenos negativa y la toma de muestra para la PCR y 2/ que el paciente no

haya tenido ningún contacto sospechoso de covid19 en el tiempo entre ambas pruebas.

¿CÓMO SABER LA PREVALENCIA DE COVID19?

-¿Y cómo sé si en mis pueblos hay alta o baja prevalencia de covid19 cuando mucha infección cursa sin síntomas?

-En general, en los pueblos la prevalencia será baja pero lo que recomiendan los CDC de Estados Unidos es tener en cuenta el promedio de las pruebas positivas en los últimos 7-10 días. Es decir, puedes tener tu propia idea de la prevalencia y del resultado ex-ante, de la probabilidad pre-prueba, a partir de los datos locales. En inglés: "CDC recommends that laboratory and testing professionals who perform rapid antigen testing should determine infection prevalence based on a rolling average of the positivity rate of their own SARS-CoV-2 testing over the previous 7–10 days".

BPR: BARATAS, PRECISAS Y RÁPIDAS (SI SE EMPLEAN ADECUADAMENTE).

-Vale, entendido, Además, lo bueno de las pruebas de antígenos es que son muy baratas y muy rápidas y si se emplean bien son también precisas. ¿Es así? ¿Baratas, precisas y rápidas: BPR?

-Sí, si no tienes en cuenta los falsos negativos que hemos comentado, son pruebas baratas, precisas y rápidas. Con estas pruebas de antígenos tienes el resultado en 15 minutos y se están mejorando para que la muestra se pueda tomar de saliva y por el propio interesado, a utilizar como las típicas pruebas de embarazo. Por ahora la prueba de antígenos cuesta unos 5 euros pero hay que esperar que el

precio se reduzca a la quinta parte. Si se emplean cuándo y cómo se debe es una buenísima inversión pues se calcula que pueden ahorrar más de cien veces lo que cuestan al permitir el rápido diagnóstico y el aislamiento de los casos.

-¿La PCR cuesta mucho más?

-Sí, sí, en torno a los 100-150 euros.

-¿Teneis idea de cuánto cuesta una prueba de embarazo?

-Pues depende de la marca, de unos 16 a unos 6 euros. ¿Por qué?

-Nada, cosas más. ¿Y cuánto cuesta una prueba de anticuerpos en sangre contra el nuevo coronavirus?

-Unos 50-80 euros.

LAS PRUEBAS DE ANTÍGENOS PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y EL RASTREO.

-En general la recomendación es utilizar las pruebas de antígenos donde haya alta prevalencia (la probabilidad pre-prueba) como en los ámbitos y condiciones que hemos comentado. Las pruebas de antígenos “rinden” más en ámbitos de alta transmisión, y 2 días antes y 5-7 tras síntomas.

-¿Se podrían emplear estas pruebas también para personas sin síntomas?

-Se podrían emplear, teniendo en cuenta los falsos negativos. Por ejemplo, en el estudio de los “contactos” de casos de covid19 la prueba inicial puede ser la de antígenos en el ámbito de la atención primaria. Si da positiva es caso, y si da negativa se considera que no hay contagio pero se mantiene el confinamiento hasta completar los diez días de rigor.

¿Y los “contactos” en ámbitos de alta prevalencia?

-Si se estudian los contactos en ámbitos de alta prevalencia como en residencias de ancianos, trabajadores sanitarios, pacientes ingresados, donde haya habido un brote muy agresivo, etc, quienes den positivo serán casos, y quienes den negativo pasarán a hacerse la PCR de confirmación. En Japón y en otros países asiáticos se ha concentrado la detección de “contactos” a partir de pacientes graves, pues hay “super-contagiantes” de los que depende en mucho la gravedad y extensión de los brotes, y son a quienes antes hay que localizar y aislar. En todo caso, cuantos más “casos” haya más habrá que hacer pruebas para localizar a “contactos” hasta conseguir, aproximadamente, menos del 3% de “casos” entre quienes se sometan a las pruebas (Corea del Sur ha logrado llegar al 1%, y la OMS recomienda el 5%).

LAS PRUEBAS DE ANTÍGENOS PARA EL CRIBADO.

-¿Y si no hay ni síntomas, ni “contactos”, sirven las pruebas de antígenos?

-Hay un gran debate respecto a utilizar estas pruebas como “cribado”, en la población. Por ejemplo en las escuelas, sin que haya síntomas, sólo para identificar a alumnos que tengan virus, antes de enfermar. En estos casos se recomienda la PCR en los casos positivos, y considerar verdaderos negativos los resultados negativos.

-¿Sirve esto del “cribado”?

-Podría servir si baja mucho el precio y se puede hacer por cualquiera, por ejemplo los maestros y profesores en la escuela, o los propios padres. Exige repetirlo con frecuencia. Sus proponentes sostienen que se podría hacer dos veces por semana, para diagnosticar rápidamente a los que habían dado falsos negativos, para que no se “escapen”

los casos positivos. En inglés: "Testing people twice a week with a relatively insensitive test could be more effective at curbing the spread of SARS-CoV-2 than are more-accurate tests done once every two weeks".

-Total, es una cuestión de dinero, ¿no?

NO ES BANAL SER ETIQUETADO COMO "CASO COVID19" (POSITIVO).

-Ser marcado como "caso covid19" (positivo) no es banal ni intrascendente y puede estigmatizar, como nos ha enseñado la tuberculosis. Ser caso covid19 implica restricciones personales, reclusión, ausencia al trabajo/ocupación y "seguimiento" de los contactos lo que supone cambios vitales que pueden ser profundos, generar problemas legales y estigmatizar a personas y comunidades. En inglés: "The identification of «cases» or the measures taken to trace infection chains can bring carriers of pathogens into conflict with the law. Tested persons are hastily and uncritically categorised into «groups» or «clusters». Every member of a group is generally accused of immoral or dangerous behaviour. The group thus becomes a threat to public health". Hay que tener en cuenta, además, que por ejemplo en la Comunidad de Madrid (España) se da acceso a la información de "caso covid19" a la policía, para que controle el cumplimiento del aislamiento de dichos casos y la cuarentena de sus contactos. Ya sabemos la Ley de Cuidados Inversos (recibe más cuidados quien menos los precisa), en este caso quizá también la Ley de Mayor Precaución ante el Estigma y la Policía lo que llevaría a la no participación en los programas de rastreo y de cribado.

-No lo había pensado. Creo que teneis razón, no es tan simple esto de "diagnosticar y aislar" en "contactos" y en "cribado".

-No te preocupes, la ética está en caída libre desde el

comienzo de la pandemia, casi ni se considera.

RESUMEN.

-Vale, creo que me ha quedado claro, pero mejor si lo escribís, por favor, para poder repasarlo. Si lo puedo resumir, 1/ es grande la ayuda de las pruebas de antígenos en el DIAGNÓSTICO CLÍNICO rápido de pacientes con síntomas sospechosos de ≤ 5 días de evolución, a sabiendas de que permite localizar a quienes contagian mucho a costa de perder algunos pocos que están empezando a contagiar (y esto se aplica bien en atención primaria pues es otros ámbitos con mayor prevalencia, como residencias de ancianos y pacientes graves, a los negativos hay que pedirles PCR), 2/ en el RASTREO, el seguimiento de "contactos", lo clave es que permite tener rápidamente gran certeza en los negativos y eso acorta la reclusión y el seguimiento de muchas personas que pueden continuar haciendo vida normal, y 3/ en el CRIBADO lo importante es que exige la repetición de la prueba con cierta asiduidad, quizá dos veces por semana, para "pescar" a los que estando contagiados dieron negativo por ser muy inicial la infección (y la carga viral). ¿Es así?

-Es así.

-Y ya puestos ¿me podéis hacer un resumen de las pruebas que se hacen en la covid19?

¿QUÉ PRUEBAS HAY DE COVID19?

En resumen y repitiendo en parte para agrupar todas, las pruebas son:

- 1/ ANTIGENOS: a partir de una muestra nasal, faríngea o de la saliva se mide como en una prueba de embarazo,

en 15 minutos, si hay presencia del nuevo coronavirus. Es una prueba barata (5 euros) y sencilla. Se determina si hay antígenos, componentes de la "corona" del virus. Tiene que haber cientos de miles de virus en la muestra para que dé positivo. Es decir, puede dar negativa si hay pocos virus, lo que generalmente significa que la persona está infectada pero es poco o nada contagiosa.

- 2/ PCR: a partir de una muestra nasofaríngea o de la saliva se mide en 24 horas si hay presencia de material genético del virus. Es una prueba cara (100-150 euros). La PCR es la prueba "oro" (gold standard) pues basta con que haya algún pequeño fragmento del material genético del virus para que dé positiva. De hecho, puede dar positiva con pequeñas cantidades víricas que demuestran que la persona está infectada pero es poco o nada contagiosa. Y
- 3/ ANTICUERPOS: a partir de una muestra de sangre se determina si hay "defensas" contra el nuevo coronavirus, SARS-Cov-V, lo que llamamos anticuerpos o inmunoglobulinas, por estar pasando la enfermedad, o haberla pasado. Las inmunoglobulinas IgM son anticuerpos de aparición temprana (al poco de la infección). Las inmunoglobulinas IgG son anticuerpos de aparición tardía (en torno a los 12 días después del contagio y a los 7 días de empezar con síntomas) y persistentes en el tiempo. Es una prueba de coste medio (50-80 euros).

Las pruebas de covid19 hay que hacerlas bien, técnicamente hablando, tanto en lo fundamental como en lo que parece anecdótico. Por ejemplo, quien tome las muestras debe cambiarse de guantes en cada toma.

De todas formas, a no olvidar que es un campo en plena innovación y desarrollo. Por ejemplo, con pruebas nuevas basadas en la detección de material genético del virus

mediante técnicas de CRISPR que incluso permiten tener resultados en 30 minutos.

-Gracias por todo y un abrazo

-Gracias a ti por tu interés, tus preguntas y tu paciencia. Besos y abrazos.

Juan Gérvas, Doctor en Medicina, médico general jubilado, Equipo CESCA, Madrid, España jjgervas@gmail.com

Mercedes Pérez-Fernández, Especialista en Medicina Interna, médico general jubilada, Equipo CESCA, Madrid, España mpf1945@gmail.com

Miembros de NoGracias

Bibliografía.

Analytical and Clinical Performance of the Panbio COVID-19 1 Antigen-Detecting Rapid Diagnostic Test

https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.30.20223198v1.full.pdf?fbclid=IwAR3MPBY_FNFx77tddr4825wRrABIKn4P4tRPNQ902cIKVhzGccNvinI66U4

Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays

<https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>

Aprobadas y analizadas las pruebas de diagnóstico rápido antigénicas Marta Cárdenas en Twitter

<https://threadreaderapp.com/thread/1312686674783145984.html>

Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2769235>

Coronavirus antigen tests: quick and cheap, but too often wrong?

<https://www.sciencemag.org/news/2020/05/coronavirus-antigen-tests-quick-and-cheap-too-often-wrong>

Epidemiología básica de COVID-19

https://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=2686

Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de covid19

https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf

FDA. USA. Antigen tests provide results diagnosing an active coronavirus infection faster than molecular tests, but antigen tests have a higher chance of missing an active infection.

<https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/coronavirus-testing-basics>

FDA Warns About False-Positives with SARS-CoV-2 Rapid Antigen Tests

<https://www.jwatch.org/fw117198/2020/11/04/fda-warns-about-false-positives-with-sars-cov-2-rapid>

Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test 2 Device) for the diagnosis of COVID-19 in

primary healthcare centers

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.16.20213850v1.full.pdf?fbclid=IwAR3054d0qaTJm2etHwoFk6qmnvwR9mKvMxhrkAIUlh-WHobUFRwMAblmiK0>

If we want to avoid situations in this pandemic in which we have to make the decision between more people dying or lockdown, we should increase testing.

<https://threadreaderapp.com/thread/1322841373251350528.html>

Interim Guidance for Rapid Antigen Testing for SARS-CoV-2

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>

Las pruebas de antígenos para el nuevo coronavirus, que se promocionan como BPR (Baratas, Precisas y Rápidas)

<http://www.nogracias.org/2020/11/03/las-pruebas-de-antigenos-para-el-nuevo-coronavirus-que-se-promocionan-como-bpr-baratas-precisas-y-rapidas-por-juan-gervas-y-mercedes-perez-fernandez/>

Les tests covid-19 : quelques points-clés pour s’y retrouver

<https://www.prescrire.org/fr/203/1845/60131/0/PositionDetails.aspx>

“Mamá, me van a hacer una PCR, la prueba del coronavirus. Y si me da positivo, ¿qué?”

<http://www.nogracias.org/2020/08/14/mama-me-van-a-hacer-una-pcr-la-prueba-del-coronavirus-y-si-me-da-positivo-que-por-mercedes-perez-y-juan-gervas/>

My email to Scott Atlas.

https://paulromer.net/email_to_atlas/

Reflexiones de SEIMC sobre el uso de la detección de antígenos y anticuerpos para diagnóstico de covid19

<http://www.anisalud.com/actualidad/notas-de-prensa-anis/5845-reflexiones-de-seimc-sobre-el-uso-de-la-detecci%C3%B3n-de-ant%C3%ADgenos-y-anticuerpos-para-diagn%C3%B3stico-de-covid-19>

Rethinking Covid-19 Test Sensitivity – A Strategy for Containment

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2025631>

Success story: South Korea. Detection, containment, and treatment.

<https://ourworldindata.org/covid-exemplar-south-korea>

Testing is not a simple technical act.

https://www.aids-kampagne.de/sites/default/files/im_fokcus_testing_eng_online_version.pdf

This Overlooked Variable Is the Key to the Pandemic It's not R.

<https://www.theatlantic.com/health/archive/2020/09/k-overlooked-variable-driving-pandemic/616548/>

Use in practice of rapid antigen testing SARS-CoV-2

<https://www.nature.com/articles/d41586-020-02661-2>

Without incentives such as freely available tests and a living salary for those who have to isolate, testing and self-isolation could become a luxury reserved for wealthier people, others have argued.

<https://www.nature.com/articles/d41586-020-02661-2>

“Y ahora me han hecho anticuerpos, mamá. ¡Parece una sopa de

letras!” ¿Qué significa eso de IgM positivo y de IgG negativo y que me recomienden la PCR?

<http://www.nogracias.org/2020/09/05/y-ahora-me-han-hecho-anticuerpos-mama-parece-una-sopa-de-letras-que-significa-eso-de-igm-positivo-y-de-igg-negativo-y-que-me-recomienden-la-pcr-por-mercedes-perez-fe/>

English version.

Antigen tests for the new coronavirus, which are marketed as ChAR (Cheap, Accurate and Rapid).

INTRODUCTION.

A friend writes us, a doctor from four towns that number just 400 inhabitants. They are small towns in #EspañaVacía (emptied after having left it drained, without services or benefits).

He says: “Hey, if you have written about the use of PCR and antibody tests, why don’t you explain to me a little about antigen tests, so that I know how to tell my patients, that based on to hear the experts on television end up knowing more than me? Or so it seems to me, given their command of the language and calling them BPR (for cheap, accurate and fast). Is that so?”

We answer that there are tests and tests of covid19, that we will call you to talk about antigens.

WHO IS TESTED FOR COVID19?

Tests can be done to:

1 / SICK (CLINICAL DIAGNOSIS): people with symptoms suspected of covid19, for example, patients who go to see their family doctor, or who go to the emergency room, because they have a high fever, persistent cough, headache, great discomfort, loss of smell, difficulty breathing, etc.

2 / CONTACTS (TRACKING): those who are suspected of being infected because they have had close contact with patients who test positive for covid19; This close contact means space (less than two meters), time (more than fifteen minutes), form (without a mask) and occasion (in the two days before the onset of the patient's symptoms, or up to eight days from the beginning of said symptoms).

3 / POPULATION (SCREENING): healthy people without symptoms and without suspected contacts. It is when you want to «sift» a population to see if there is someone who is infecting without knowing it, and without symptoms.

GENERALITIES.

With technological ease, we hang up on the phone and make a video call:

-If you have time now and it seems good to you, we will talk about this about antigen tests, and we will explain it to you as if you were one of the people.

-Yes Yes. Courage and go ahead, that in rural areas everyone ends up being part of the landscape and I myself get confused among the peasantry because of «mimicry, incardination, embedding and professional commitment.»

-Voucher. The new coronavirus, SARS-CoV-2, is like all

viruses, a bit of an inanimate «object» that only comes to life properly when it puts other organisms to work for its synthesis. It has a central part with the genetic material (in this case RNA, ribonucleic acid) and a kind of crown with some specific proteins that allow it to «latch on» to cells, to infect them.

-I know it. They are the envelope and the nucleocapsid.

ANTIGENS AND THEIR DETERMINATION.

-That, well said. The envelope proteins are antigens, characteristic substances of each virus that trigger the immune reaction, defense and the formation of antibodies.

-Yes I know. For example, there are also tests for specific antigens of influenza viruses and respiratory syncytial virus. I have used them because they are used when you have a diagnostic suspicion, to be sure.

-Exactly. Well, the same with the new coronavirus. If you have a diagnostic suspicion, you take a nasal or pharyngeal sample and thus you can determine if there are specific antigens of SARS-CoV-2 (if there are viruses, go). Generally the test is based on two envelope antigens to have greater certainty in the determination. The sample is taken and deposited in a well, where everything is prepared to «dissolve» the virus (if any) and by capillarity bring the fragments to the reactive side, onto a paper strip impregnated with specific antibodies. If there are SARS-CoV-2 antigens, a reaction occurs against these specific antibodies that generate the “POSITIVE” signal. In another case they give the «NEGATIVE» signal. Visually it appears with a line (control value) for negative and two lines (control and infection) for positive, just as it happens in the pregnancy test.

-That is, it is a “YES or NO” test.

-Yes, the antigen test does not say anything about the amount of virus there may be, it only says if there is or if there is no virus. And it takes a certain amount of virus to «work.» If there is a small amount of virus in the sample, the test can be negative, false. In return, if it is positive, the antigen test locates the most contagious patients, those with the highest viral load, which are the ones we are interested in isolating to cut the chain of transmission. Thousands, perhaps tens of thousands, of viruses are required to test positive for antigens. In English: “Whereas a typical PCR test can detect a single molecule of RNA in a microliter of solution, antigen tests need a sample to contain thousands – probably tens of thousands – of virus particles per microlitre to produce a positive result. So, if a person has low amounts of virus, the test might give a false-negative result”. In a Spanish study it was shown that the antigen test is positive when there are more than half a million viruses in the sample. And in another study, in which 1 / antigen test, 2 / PCR and 3 / viral culture were done at the same time in all samples, the virus could not be cultured in the samples that had tested negative with the antigen test and positive with PCR, which indicates that in these samples there were virus remains but they had no contagion capacity.

ANTIGEN TESTING COMPARED TO PCR.

-It's true, how different from PCR! No?

-In fact, the test that we consider «gold» (gold-standard), the PCR, is based on the determination of nucleic acid, nucleocapsid, RNA. And if there are fragments of the SARS-CoV-2 nucleic acid, they replicate as many times as necessary to be able to give a result. If there are many

viruses (if the viral load is high), few replication cycles are required, less than twenty. If there is little viral nucleic material, 35 and 40 cycles may be required.

-In other words, with PCR the virus “sings” whether it wants to or not.

-Exact. The smallest amount of SARS-CoV-2 nucleic acid is sufficient for the test to be positive if enough replication cycles are done. It even tests positive if such a lower viral quantity is irrelevant and the patient can no longer infect. That is, it can give false positives, in the sense of giving a positive certain because there is materially SARS-CoV-2 nucleic acid but that such presence is irrelevant because it is so small that it cannot infect. If many cycles are done, it is what we call «overdiagnosis»: the diagnosis is true but the prognosis is wrong.

-And with antigen tests, the opposite, right? If it is positive, the patient is definitely contagious. If it is negative, it depends. There may be a small amount of virus in the sample so it is negative even if the patient is contagious. That is, it may give false negatives.

-Yes. For this reason, in principle, antigen tests are primarily useful for diagnosis. One use only when the diagnosis is suspected in a patient in the first days with symptoms.

USE OF ANTIGEN TESTING IN AREAS WITH LOW PREVALENCE OF COVID19.

-In primary care?

-Yes, in primary care and in ambulatory and hospital emergency services in symptomatic people without hospitalization criteria, the antigen test is recommended if

the evolution time is five or less days.

-And if it is positive?

-If it is positive, the diagnosis is confirmed and if it is negative, infection and contagiousness are ruled out. In these care settings for patients with ≤ 5 days from the start of the suspected symptoms of covid19 there is a very low risk of false positives and also a very low risk of false negatives.

-What a mess!

-We summarize it: 1 / patient with suspicious symptoms, 2 / with a maximum of five days of symptoms and 3 / antigen test that tests positive (patient with covid19) or negative (patient without covid19).

USE OF ANTIGEN TESTING IN AREAS WITH A HIGH PREVALENCE OF COVID19.

-And if there are criteria for hospitalization or we are with patients in areas with a higher presence of covid19 (high prevalence) such as nursing homes, health workers, admitted patients, where there has been a very aggressive outbreak, etc?

-In those cases of care for patients with ≤ 5 days from the onset of symptoms in settings with a high prevalence of covid19, the antigen test is also used and if the result is positive, the diagnosis of infection and contagiousness is confirmed. In these highly suspicious cases, if it is negative it may be a false negative and therefore it is necessary to confirm the result with a PCR.

-A PCR without more?

-Well, yes, but with some conditions: 1 / that no more than

two days elapse between the negative antigen test and the sampling for PCR and 2 / that the patient has not had any suspicious contact with covid19 in the time between both tests.

HOW TO KNOW THE PREVALENCE OF COVID19?

-And how do I know if there is a high or low prevalence of covid19 in my towns when a lot of infection occurs without symptoms?

-In general, in towns the prevalence will be low but what the CDC of the United States recommends is to take into account the average of positive tests in the last 7-10 days. That is, you can get your own idea of the prevalence and the ex-ante result, of the pre-test probability, from the local data. In English: "CDC recommends that laboratory and testing professionals who perform rapid antigen testing should determine infection prevalence based on a rolling average of the positivity rate of their own SARS-CoV-2 testing over the previous 7–10 days".

ChAF: CHEAP, ACCURATE AND FAST (IF USED PROPERLY).

-Okay, got it. Also, the good thing about antigen tests is that they are very cheap and very fast and if used well they are also accurate. Is that so? Cheap, accurate and fast: BPR?

-Yes, if you do not take into account the false negatives that we have discussed, they are cheap, accurate and fast tests. With these antigen tests you have the result in 15 minutes and they are being improved so that the sample can be taken from saliva and by the interested party, to be used as the typical pregnancy tests. For now, the antigen test

costs about 5 euros but you have to wait for the price to drop to a fifth. If they are used when and how they are due, it is a very good investment since it is calculated that they can save more than a hundred times what they cost by allowing the rapid diagnosis and isolation of cases.

– Does PCR cost much more?

-Yes, yes, around 100-150 euros.

-Do you have any idea how much a pregnancy test costs?

-Well, it depends on the brand, from about 16 to about 6 euros. Why?

-Nothing, my things. And how much does a blood antibody test against the new coronavirus cost?

-About 50-80 euros.

ANTIGEN TESTING FOR CLINICAL DIAGNOSIS AND TRACE.

-In general, the recommendation is to use antigen tests where there is a high prevalence (the pre-test probability) as in the areas and conditions that we have discussed. Antigen tests “perform” better in high transmission settings, and 2 days before and 5-7 days after symptoms.

– Could these tests also be used for people without symptoms?

-They could be used, taking into account the false negatives. For example, in the study of the “contacts” of covid19 cases, the initial test may be that of antigens in the primary care setting. If it is positive, that is the case, and if it is negative, it is considered that there is no contagion but the confinement is maintained until the ten days of rigor are completed.

And the “contacts” in high-prevalence settings?

-If contacts are studied in high-prevalence settings such as nursing homes, health workers, admitted patients, where there has been a very aggressive outbreak, etc., those who test positive will be cases, and those who test negative will undergo the confirmation PCR . In Japan and other Asian countries, the detection of «contacts» from seriously ill patients has been concentrated, since there are «super-contagious» on which the severity and extent of the outbreaks largely depends, and they are those who must first be locate and isolate. In any case, the more “cases” there are, the more tests will have to be carried out to locate “contacts” until approximately less than 3% of “cases” are obtained among those who undergo the tests (South Korea has managed to reach 1 %, and WHO recommends 5%).

ANTIGEN TESTING FOR SCREENING.

-And if there are no symptoms or “contacts”, are antigen tests useful?

-There is a great debate regarding using these tests as «screening» in the population. For example in schools, without symptoms, just to identify students who have viruses, before getting sick. In these cases, PCR is recommended in positive cases, and negative results are considered true negative.

– Does this serve as «screening»?

-It could be useful if the price goes down a lot and it can be done by anyone, for example the teachers and professors at school, or the parents themselves. It requires repeating it frequently. Its proponents argue that it could be done twice a week, to quickly diagnose those who had given false negatives, so that positive cases do not «escape». In

English: "Testing people twice a week with a relatively insensitive test could be more effective at curbing the spread of SARS-CoV-2 than are more-accurate tests done once every two weeks".

-Total, it's a question of money, right?

IT IS NOT BANAL TO BE LABELED AS "CASE COVID19" (POSITIVE).

-Being marked as a "covid19 case" (positive) is not trivial or inconsequential and can stigmatize, as tuberculosis has taught us. Being a covid19 case implies personal restrictions, seclusion, absence from work / occupation and "follow-up" of contacts, which implies vital changes that can be profound, generate legal problems and stigmatize people and communities. In English: "The identification of» cases «or the measures taken to trace infection chains can bring carriers of pathogens into conflict with the law. Tested persons are hastily and uncritically categorized into «groups» or «clusters». Every member of a group is generallyaccused of immoral or dangerous behavior. The group thus becomes a threat to public health ". It must also be borne in mind that, for example, in the Community of Madrid (Spain), access to the information of the "covid19 case" is given to the police, so that they can control compliance with the isolation of said cases and the quarantine of their contacts . We already know the Reverse Care Law (whoever needs it the least receives more care), in this case perhaps also the Law of Greater Precaution against Stigma and the Police, which would lead to non-participation in tracking and screening programs.

-I had not thought of it. I think you are right, it is not so simple to «diagnose and isolate» in «contacts» and «screening».

-Don't worry, ethics has been in free fall since the

beginning of the pandemic, it is hardly even considered.

SUMMARY.

-Okay, I think it has been clear to me, but better if you write it, please, to be able to review it. If I can summarize it, 1 / the help of antigen tests in the rapid CLINICAL DIAGNOSIS of patients with suspicious symptoms of ≤ 5 days of evolution is great, knowing that it allows locating those who infect a lot at the cost of losing a few that are beginning to spread (and this applies well in primary care since it is other settings with a higher prevalence, such as homes for the elderly and seriously ill patients, negative ones must be asked for PCR), 2 / in the TRACE, the follow-up of «contacts», the key is that it allows to quickly have great certainty in the negatives and that shortens the seclusion and follow-up of many people who can continue to lead normal lives, and 3 / in the SCREENING the important thing is that it requires repeating the test with some assiduity, perhaps twice a week, to “catch” those who, being infected, tested negative because the infection (and the viral load) was very initial. Is that so?

-It's like that.

-And now, can you give me a summary of the tests that are done in the covid19?

WHAT EVIDENCE IS THERE FOR COVID19?

In summary and repeating in part to group all, the tests are:

1 / ANTIGENS: from a nasal, pharyngeal or saliva sample, it is measured as in a pregnancy test, in 15 minutes, if the new coronavirus is present. It is a cheap (5 euros) and

simple test. It is determined if there are antigens, components of the «crown» of the virus. There must be hundreds of thousands of viruses in the sample for it to be positive. That is, it can be negative if there are few viruses, which generally means that the person is infected but little or not contagious.

2 / PCR: from a nasopharyngeal sample or saliva, it is measured in 24 hours if there is presence of genetic material of the virus. It is an expensive test (100-150 euros). PCR is the “gold standard” test because it is enough that there is a small fragment of the genetic material of the virus for it to be positive. In fact, it can test positive with small amounts of viruses that show that the person is infected but is little or not contagious. Y

3 / ANTIBODIES: from a blood sample it is determined if there are “defenses” against the new coronavirus, SARS-Cov-V, what we call antibodies or immunoglobulins, due to the disease being or having passed it. IgM immunoglobulins are early-onset antibodies (shortly after infection). IgG immunoglobulins are late-onset antibodies (around 12 days after infection and 7 days after symptoms begin) and persistent over time. It is a test of average cost (50-80 euros).

Covid19 tests have to be done well, technically speaking, both fundamentally and in what seems anecdotal. For example, the sampler must change gloves at each collection.

In any case, not to forget that it is a field in full innovation and development. For example, with new tests based on the detection of genetic material of the virus through CRISPR techniques that even allow results to be obtained in 30 minutes.

-Thanks for all and a hug

-Thank you for your interest, your questions and your

patience. Hugs and kisses

Juan Gérvas, Doctor of Medicine, retired general practitioner, CESCA Team, Madrid, Spain jjgervas@gmail.com

Mercedes Pérez-Fernández, Specialist in Internal Medicine, retired general practitioner, CESCA Team, Madrid, Spain mpf1945@gmail.com

NoGracias' members.

Bibliography.

Analytical and Clinical Performance of the Panbio COVID-19 1 Antigen-Detecting Rapid Diagnostic Test

https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.30.20223198v1.full.pdf?fbclid=IwAR3MPBY_FNFx77tddr4825wRrABIKn4P4tRPNQ902cIKVhzGccNvinI66U4

Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays

<https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>

Marta Cárdenas rapid antigenic diagnostic tests approved and analyzed on Twitter

<https://threadreaderapp.com/thread/1312686674783145984.html>

Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2769235>

Coronavirus antigen tests: quick and cheap, but too often wrong?

<https://www.sciencemag.org/news/2020/05/coronavirus-antigen-tests-quick-and-cheap-too-often-wrong>

Basic epidemiology of COVID-19

https://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=2686

Covid19 early detection, surveillance and control strategy

https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf

FDA. USA. Antigen tests provide results diagnosing an active coronavirus infection faster than molecular tests, but antigen tests have a higher chance of missing an active infection.

<https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/coronavirus-testing-basics>

FDA Warns About False-Positives with SARS-CoV-2 Rapid Antigen Tests

<https://www.jwatch.org/fw117198/2020/11/04/fda-warns-about-false-positives-with-sars-cov-2-rapid>

Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test 2 Device) for the diagnosis of COVID-19 in primary healthcare centers

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.16.20213850v1.full.pdf?fbclid=IwAR3054d0qaTJm2etHwoFk6qmnvwR9mKvMxhrkAIUlh-WHobUFRwMAblmiK0>

If we want to avoid situations in this pandemic in which we have to make the decision between more people dying or lockdown, we should increase testing.

<https://threadreaderapp.com/thread/1322841373251350528.html>

Interim Guidance for Rapid Antigen Testing for SARS-CoV-2

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>

Antigen tests for the new coronavirus, which are marketed as BPR (Cheap, Accurate and Rapid)

<http://www.nogracias.org/2020/11/03/las-pruebas-de-antigenos-para-el-nuevo-coronavirus-que-se-promocionan-como-bpr-baratas-precisas-y-rapidas-por-juan-gervas-y-mercedes-perez-fernandez/>

Les tests covid-19 : quelques points-clés pour s'y retrouver

<https://www.prescrire.org/fr/203/1845/60131/0/PositionDetails.aspx>

“Mom, they are going to do a PCR, the coronavirus test. And if I test positive, what? «

<http://www.nogracias.org/2020/08/14/mama-me-van-a-hacer-una-pcr-la-prueba-del-coronavirus-y-si-me-da-positivo-que-por-mercedes-perez-y-juan-gervas/>

My email to Scott Atlas.

https://paulromer.net/email_to_atlas/

SEIMC reflections on the use of antigen and antibody detection for covid19 diagnosis

<http://www.anisalud.com/actualidad/notas-de-prensa-anis/5845-reflexiones-de-seimc-sobre-el-uso-de-la-deteccion-de-antigenos-y-anticuerpos-para-diagnostico-de>

covid-19

Rethinking Covid-19 Test Sensitivity – A Strategy for Containment

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2025631>

Success story: South Korea. Detection, containment, and treatment.

<https://ourworldindata.org/covid-exemplar-south-korea>

Testing is not a simple technical act.

https://www.aids-kampagne.de/sites/default/files/im_fokcus_testing_eng_online_version.pdf

This Overlooked Variable Is the Key to the Pandemic It's not R.

<https://www.theatlantic.com/health/archive/2020/09/k-overlooked-variable-driving-pandemic/616548/>

Use in practice of rapid antigen testing SARS-CoV-2

<https://www.nature.com/articles/d41586-020-02661-2>

Without incentives such as freely available tests and a living salary for those who have to isolate, testing and self-isolation could become a luxury reserved for wealthier people, others have argued.

<https://www.nature.com/articles/d41586-020-02661-2>

“And now they have made me antibodies, Mom. It looks like an alphabet soup! » What does that mean for positive IgM and negative IgG and that PCR is recommended for me?

<http://www.nogracias.org/2020/09/05/y-ahora-me-han-hecho-anticuerpos-mama-parece-una-sopa-de-letras-que-significa-eso-de-igm-positivo-y-de-igg-negativo-y-que-me-recomienden-la>

pcr-por-mercedes-perez-fe/