

REF			SYSTEM
09289275190	09289275500	300	cobas e 402 cobas e 801

Español

Información del sistema

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
ACOV2S	10230

Uso previsto

Inmunoensayo para la determinación cuantitativa *in vitro* de anticuerpos totales específicos del dominio de unión al receptor (RDB) de la proteína S (spike) del síndrome respiratorio agudo grave del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en suero y plasma humanos. El test está previsto como ayuda para la valoración de la respuesta inmune humoral adaptativa, incluidos los anticuerpos neutralizantes, a la proteína S del SARS-CoV-2 después de la infección natural con SARS-CoV-2 o en receptores de vacunas.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está previsto para el uso en inmunoanalizadores **cobas e**.

Características

El SARS-CoV-2, el agente causante de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), es un betacoronavirus ARN monocatenario con envoltura. Se han identificado 7 coronavirus como agentes de infección humana causantes de enfermedades que abarcan desde resfriados comunes leves a fallos respiratorios graves.¹

El SARS-CoV-2 se transmite principalmente de persona a persona a través de las gotas respiratorias y los aerosoles.^{2,3} El periodo de incubación de la infección para detectar carga viral en el huésped suele oscilar entre 2 y 14 días.^{4,5} La detección de la carga viral se asocia al inicio de los signos y síntomas clínicos, aunque una parte considerable de sujetos permanece asintomático o levemente asintomático.^{6,7,8} Todavía no se ha establecido con claridad el periodo durante el cual un individuo con COVID-19 es infeccioso. Sin embargo, se ha descrito la transmisión tanto de individuos sintomáticos como asintomáticos y presintomáticos.^{9,10,11}

El genoma de los coronavirus codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S ("spike"), la proteína E (envoltura), la proteína M (membrana) y la proteína N (nucleocápside). La proteína S es una proteína transmembrana que se ensambla en trímeros para formar las características espigas en la superficie de los coronavirus. Cada monómero S consta de una subunidad S1 N-terminal y una subunidad S2 membrano-proximal. El virus consigue introducirse en la célula huésped mediante la unión de la proteína S con la enzima convertidora angiotensina 2 (ACE2), presente en la superficie de numerosos tipos de células, incluidas las células alveolares de tipo II de los pulmones y las células epiteliales de la mucosa oral.^{12,13} Mecánicamente, la ACE2 actúa como receptora del virus y se activa por el dominio de unión al receptor (RBD) de la subunidad S1.^{14,15}

Tras la infección con el SARS-CoV-2, el huésped crea una respuesta inmune contra el virus, que normalmente incluye la producción de anticuerpos específicos contra los antígenos virales. Además, los anticuerpos IgM e IgG específicos del SARS-CoV-2 aparecen simultáneamente en la sangre.¹⁶ Existe una diferencia significativa entre sujetos en los niveles y aparición cronológica de anticuerpos en pacientes con COVID-19, pero se ha identificado una media de seroconversión de aproximadamente 2 semanas.^{17,18,19,20,21} Asimismo, los títulos obtenidos después de una infección resuelta muestran una variación considerable de un paciente a otro.²²

Se han identificado anticuerpos específicos del SARS-CoV-2 con fuerte capacidad neutralizadora, especialmente potente contra el RBD.^{21,23,24} La competición de los anticuerpos en la unión del RBD a la ACE2 se ha establecido como una correlación fiable para la valoración de la presencia de anticuerpos neutralizantes.²⁵ Actualmente se están desarrollando numerosas vacunas contra el COVID-19, muchas de las cuales se centran en provocar una respuesta inmune frente al RBD.^{26,27,28}

Los ensayos serológicos pueden desempeñar un papel importante en la comprensión de la epidemiología viral de la población general así como en la identificación de personas aparentemente sin exposición previa y, por lo tanto, supuestamente susceptibles al virus.

El ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S utiliza una proteína recombinante que representa el RBD del antígeno S en un formato de ensayo sándwich de doble antígeno que favorece la determinación cuantitativa de anticuerpos de alta afinidad frente al SARS-CoV-2. La cuantificación de la respuesta a los anticuerpos puede ayudar a determinar el título específico de anticuerpos así como a la supervisión longitudinal de las dinámicas de respuesta de los anticuerpos en cada paciente. El ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S muestra una concordancia satisfactoria con los ensayos de neutralización de virus directos y sustitutos.

Principio del test

Principio sándwich de doble antígeno. Duración total del ensayo: 18 minutos.

- 1.ª incubación: 12 µL de muestra, un antígeno recombinante biotinilado específico del SARS-CoV-2 S-RBD y un antígeno recombinante específico del SARS-CoV-2 S-RBD marcado con quelato de rutenio^{a)} reaccionan para formar un complejo sándwich.
- 2.ª incubación: después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell II M. Al aplicar una corriente eléctrica controlada se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster suministrada a través de **cobas link**.

a) Quelato Tris (2,2'-bipiridina) rutenio(II)-(Ru(bpy)₃²⁺)

Reactivos - Soluciones de trabajo

El **cobas e** pack está etiquetado como ACOV2S.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 16.0 mL; Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL; conservante.
- R1 SARS-CoV-2 S-Ag-biotina, 1 frasco, 18.8 mL; dominio RBD biotinilado de SARS-CoV-2 S como antígeno recombinante < 0.4 mg/L; tampón HEPES^{b)} 50 mmol/L, pH 7.4; conservante.
- R2 SARS-CoV-2 S-Ag-Ru(bpy)₃²⁺, 1 frasco, 18.8 mL; dominio RBD de SARS-CoV-2 S como antígeno recombinante etiquetado con complejo de rutenio < 0.4 mg/L; tampón HEPES 50 mmol/L, pH 7.4; conservante.

b) HEPES = ácido [4-(2-hidroxi-etil)-piperazina]-etanosulfónico

Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico *in vitro*.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:



Atención

H317

Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

Prevención:

- P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.
- P272 Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.
- P280 Llevar guantes de protección.

Respuesta:

- P333 + P313 En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.
- P362 + P364 Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

Eliminación:

- P501 Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos aprobada.

Las indicaciones de seguridad del producto corresponden a los criterios del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (GHS por sus siglas en inglés) válidas en la UE.

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

Destinado al uso profesional.

Los reactivos incluidos en el kit están listos para el uso y forman una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento está disponible a través de **cobas** link.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el **cobas e** pack en posición vertical para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad:	
Sin abrir, a 2-8 °C	Hasta la fecha de caducidad indicada
En los analizadores	16 semanas

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado.

Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

Plasma tratado con heparina de litio, EDTA dipotásico y tripotásico y citrato de sodio.

Pueden emplearse tubos para plasma con heparina de litio y EDTA dipotásico que contengan gel separador.

Sangre capilar recogida en suero o en tubos de muestra con plasma tratado con heparina de litio o EDTA dipotásico.

Criterio: pendiente de 1.00 ± 0.10 + desviación a $0.8 \text{ U/mL} \pm 20 \%$.

Para muestras nativas recogidas en plasma citratado sódico: pendiente de 0.84 ± 0.10 .

Para muestras derivadas de sangre capilar: muestras negativas: $< 0.4 \text{ U/mL}$, muestras reactivas: recuperación en el 70-130 % del valor sérico.

Los recipientes de muestra que contienen anticoagulantes líquidos tienen un efecto de dilución que se traduce en la obtención de valores disminuidos (U/mL) en algunas muestras de pacientes. Para reducir al mínimo los efectos de dilución es esencial que los recipientes de muestra se llenen completamente de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Estable durante 14 días a 15-25 °C, 14 días a 2-8 °C, 3 meses a -20 °C (± 5 °C). Las muestras pueden congelarse 3 veces.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

No alterar posteriormente las muestras con aditivos (p. ej., biocidas, antioxidantes o sustancias que puedan modificar el pH o la fuerza iónica de la muestra). De lo contrario se puede obtener una recuperación errónea.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado y las muestras descongeladas antes de efectuar la prueba.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras y calibradores.

Para evitar posibles efectos de evaporación, determinar las muestras y los calibradores que se sitúan en los analizadores dentro de un lapso de 2 horas.

No se ha establecido el funcionamiento del ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S con muestras cadavéricas o líquidos biológicos distintos de suero y plasma.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 09289291190, CalSet Anti-SARS-CoV-2 S, para 4 x 1.0 mL
 - [REF] 09289313190, PreciControl Anti-SARS-CoV-2 S, 4 x 1.0 mL
 - [REF] 07299001190, Diluent Universal, 36 mL de diluyente para muestras
 - Equipo usual de laboratorio
 - Analizador **cobas e**
- Materiales adicionales para los analizadores **cobas e 402** y **cobas e 801**:
- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L de solución del sistema
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución de limpieza para la célula de medida
 - [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 recipientes para ProCell II M y CleanCell M
 - [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L de solución de lavado
 - [REF] 05694302001, Bandeja de Assay Tip/Assay Cup, 6 x 6 bandejas, cada una con 105 cubetas y 105 puntas de pipeta (3780 determinaciones), 3 cartones de residuos sólidos
 - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 recipientes para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de detección Liquid Flow Cleaning Detection Unit
 - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 recipiente para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de prelavado Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
 - [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución de limpieza para el sistema

Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso.

Colocar el **cobas e** pack refrigerado (a 2-8 °C) en el gestor de reactivos (reagent manager). Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar el **cobas e** pack.

Calibración

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente al estándar interno de Roche para anti-SARS-CoV-2 S.

Posteriormente, se pudo demostrar que el primer estándar internacional de la ONU para inmunoglobulina anti-SARS-CoV 2 (humana), código NIBSC:

20/136, se comporta de forma idéntica al estándar interno de Roche, con un coeficiente de correlación de Pearson de $r = 0.9996$ entre el límite de cuantificación y 1000 BAU/mL. Por tanto, los resultados numéricos en U/mL del ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S y en BAU/mL son equivalentes (p. ej., 1 U/mL del ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S se corresponde con 1 BAU/mL).

Nota: aunque la unidad definida para el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S es idéntica a la unidad de anticuerpos de unión (BAU) definida por el estándar de la OMS, la unidad definida para el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S no debe utilizarse de forma intercambiable con unidades de otros ensayos. Consulte también el apartado "Interpretación de los resultados".

Cada reactivo Elecsys contiene un código de barras que incluye información específica para la calibración del lote de reactivos. La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente.

La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente.

Intervalo de calibraciones: la calibración debe efectuarse una vez por lote con reactivos frescos (es decir, como máximo 24 horas después de registrar un **cobas e** pack en el analizador).

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio asegura una verificación aceptable de la calibración.

Se recomienda repetir la calibración:

- Después de 42 días si se trata del mismo lote de reactivos
- Después de 14 días si se utiliza el mismo **cobas e** pack en el analizador
- En caso necesario: por ejemplo, si los valores del control de calidad están fuera de los límites definidos

Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl Anti-SARS-CoV-2 S.

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada **cobas e** pack y después de cada calibración.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra en U/mL.

Interpretación de los resultados

Resultado	Interpretación
< 0.80 U/mL	Negativo para anti-SARS-CoV-2-S
≥ 0.80 U/mL	Positivo para anti-SARS-CoV-2-S

Resultados de repetición por duplicado en cobas e flow ACOV2S DR	Interpretación
Ambas pruebas de repetición por duplicado < 0.80 U/mL	Negativo para anti-SARS-CoV-2-S
Una o ambas pruebas de repetición por duplicado ≥ 0.80 U/mL	Repetidamente reactivo, positivo para anti-SARS-CoV-2-S

Nota: debido a la diversidad de los anticuerpos, el valor medido de anti-SARS-CoV-2-S puede variar según el procedimiento de test y el estándar aplicado. Los resultados de una muestra pueden variar si se utilizan pruebas de distintos fabricantes. Si se produce un cambio en el procedimiento de ensayo durante la monitorización de los títulos de anticuerpos, los valores de anti-SARS-CoV-2-S obtenidos al cambiar de

método deberán confirmarse efectuando mediciones paralelas con ambos métodos. En el caso del plasma citratado (1 parte de solución de citrato + 9 partes de sangre) debe tenerse en cuenta el efecto de dilución.

Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test sin que se hayan observado interferencias.

Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración analizada
Bilirrubina	≤ 1129 μmol/L o ≤ 66 mg/dL
Hemoglobina	≤ 1000 mg/dL o ≤ 10 g/L
Intralipid	≤ 2000 mg/dL
Biotina	≤ 4912 nmol/L o ≤ 1200 ng/mL
Factores reumatoides	≤ 1200 UI/mL
IgG	≤ 7.0 g/dL o ≤ 70 g/L
IgA	≤ 1.6 g/dL o ≤ 16 g/L
IgM	≤ 1.0 g/dL o ≤ 10 g/L

Criterio: para concentraciones entre 1.0-20 U/mL se obtuvo una desviación ≤ 20 %. Para concentraciones > 20 U/mL se obtuvo una desviación ≤ 30 %. Para concentraciones < 1.0 U/mL se obtuvo una desviación de ≤ 0.2 U/mL.

Con el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S, no se detectó ningún resultado falsamente negativo causado por el efecto prozona (high-dose hook). Sin embargo, no se puede excluir completamente este efecto.

Compuestos farmacéuticos

Se analizaron *in vitro* 17 fármacos de uso extendido. No se encontraron interferencias con el presente ensayo.

Se analizó la interferencia con el itraconazol según la concentración indicada y no se observaron efectos en los resultados.

Fármaco	Concentración analizada
Itraconazol	15 mg/L

Se analizaron adicionalmente los siguientes fármacos especiales. No se encontraron interferencias con el presente ensayo.

Antivirales

Fármaco	Concentración analizada
Interferón alfa-2a	14400 UI/mL
Interferón alfa-2b	1000 UI/mL
Zanamivir	0.002 mg/mL
Ribavirina	0.247 mg/mL
Oseltamivir	0.030 mg/mL
Peramivir	0.120 mg/mL
Lopinavir	0.240 mg/mL
Ritonavir	0.160 mg/mL
Arbidol	0.040 mg/mL
Remdesivir	0.040 mg/mL
Actemra (Tocilizumab)	0.128 mg/mL

Antibióticos

Fármaco	Concentración analizada
Levofloxacina	0.1 mg/mL
Azitromicina	0.1 mg/mL
Ceftriaxona	0.8 mg/mL
Meropenem	1.20 mg/mL
Tobramicina	0.120 mg/mL

Otras

Fármaco	Concentración analizada
Hidroxicloroquina	0.16 mg/mL

Las interferencias por fármacos se midieron según las recomendaciones dadas en las guías EP07 y EP37 del CLSI y en otras publicaciones. No se han caracterizado los efectos de concentraciones que exceden las recomendadas.

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos dirigidos contra anticuerpos específicos del analito, la estreptavidina o el rutenio. Estos efectos se han minimizado gracias a un adecuado diseño del test.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

Un resultado negativo de test no descarta por completo la posibilidad de una infección por SARS-CoV-2. Las muestras de suero o plasma de una fase muy temprana (previa a la seroconversión) pueden arrojar resultados negativos. Por lo tanto, este test no puede utilizarse para el diagnóstico de la infección aguda. También se ha detectado que algunos pacientes con infección confirmada no desarrollan anticuerpos específicos para el SARS-CoV-2.²¹ Por otra parte, se ha identificado una disminución de los títulos de anticuerpos en algunos pacientes al cabo de unos meses de la infección, un hecho detectado también con otros coronavirus.^{29,30,31}

Límites e intervalos

Intervalo de medición

0.40-250 U/mL (definido por el Límite de Cuantificación y el máximo de la curva principal). Los valores inferiores al Límite de Cuantificación se indican como < 0.40 U/mL. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 250 U/mL (o hasta 2500 U/mL en muestras diluidas al 1:10).

Límites inferiores de medición

Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Límite de Blanco = 0.30 U/mL

Límite de Detección = 0.35 U/mL

Límite de Cuantificación = 0.40 U/mL

El Límite de Blanco, el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación fueron determinados cumpliendo con los requerimientos EP17-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de $n \geq 60$ mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración. El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

El Límite de Cuantificación se define como la menor concentración de analito en una muestra que puede cuantificarse exactamente con un CV ≤ 20 %. Se ha determinado utilizando muestras de baja concentración de anti-SARS-CoV-2-S.

Dilución

Las muestras con concentraciones de anti-SARS-CoV-2-S superiores al intervalo de medición pueden diluirse con Diluent Universal. El intervalo de dilución recomendado es de 1:10 a 1:100.

El software de los analizadores tiene en cuenta la dilución automática al calcular la concentración de las muestras.

Nota: los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 son heterogéneos. Por esta razón, en algunos casos aislados, la dilución de la muestra puede resultar no lineal.

Se puede realizar automáticamente un algoritmo optimizado de dilución (ver la sección **cobas e flow**^w).

cobas e flow

Los procedimientos **cobas e flow**, programados en el sistema, permiten realizar secuencias completamente automatizadas de mediciones y el

cálculo de combinaciones de pruebas requeridas para realizar algoritmos de decisión.

El test **cobas e flow "ACOV2S D"** está disponible para realizar una dilución inicial de la muestra de 1:30 de forma automática. Si el resultado de estas mediciones se encuentra dentro del intervalo de medición ampliado (12-7500 U/mL), el resultado se comunica.

Si el resultado inicial se encuentra por encima del intervalo de medición ampliado, se realiza automáticamente otra dilución (1:400) de la muestra para resolver los títulos de hasta 100000 U/mL. A los resultados > 100000 U/mL se les asigna el mensaje de resultado "por encima del intervalo de medición" con el resultado numérico establecido en 100000 U/mL.

Si el resultado inicial se encuentra por debajo del intervalo de medición asociado con una dilución 1:30, se realiza otra medición sin la dilución de la muestra y se comunica el resultado.

El test **cobas e flow "ACOV2S DR"** está disponible para medir una muestra con el mismo algoritmo de dilución automática que el empleado en el test **cobas e flow "ACOV2S D"**, seguido de una medición de repetición por duplicado para las muestras con un resultado inicialmente "reactivo" (≥ 0.8 U/mL). La confirmación del estado reactivo por una o ambas mediciones de repetición conduce al resultado principal "repetidamente reactivo". La falta de confirmación con ambas repeticiones conduce a la interpretación cualitativa de la muestra como "no reactiva", que se comunica como resultado principal. Los resultados relevantes de las determinaciones individuales se indican como subresultados adicionales al resultado principal.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La precisión ha sido determinada con reactivos, muestras y controles Elecsys según un protocolo (EP05-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 1 ciclo diario, cada uno con 5 réplicas de cada muestra durante 5 días ($n = 25$). Se obtuvieron los resultados siguientes:

Analizadores cobas e 402 y cobas e 801					
Muestra	Media U/mL	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE U/mL	CV %	DE U/mL	CV %
MH ^{c)} 1	0.483	0.014	2.9	0.014	2.9
MMH 2	0.826	0.015	1.9	0.015	1.9
MMH 3	5.69	0.121	2.1	0.136	2.4
MMH 4	12.0	0.159	1.3	0.191	1.6
MMH 5	54.8	0.743	1.4	0.770	1.4
MMH 6	77.3	1.23	1.6	1.54	2.0
MMH 7	184	1.69	0.9	2.63	1.4
PC ^{d)} ACOV2S 1	< 0.40	-	-	-	-
PC ACOV2S 2	10.4	0.139	1.3	0.206	2.0

c) MH = muestra humana (suero/plasma)

d) PC = PreciControl: PC ACOV2S 1 no contiene analitos y por lo tanto los resultados fueron inferiores al intervalo de medición (< 0.40 U/mL) a lo largo del experimento y no se pudieron determinar ni la desviación estándar ni el coeficiente de variación.

Comparación de métodos

Una comparación entre el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S, [REF] 09289275190 (analizador **cobas e 402**; y), y el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S, [REF] 09289275190 (analizador **cobas e 801**; x), generó las siguientes correlaciones (en U/mL):

Número de muestras medidas: 141

Passing/Bablok³²

$y = 0.950x - 0.056$

$r = 0.998$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 0.047 y 241 U/mL.

Especificidad analítica

Se analizó un total de 1468 muestras con analitos potencialmente expuestos a reactividad cruzada con el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Todas las muestras se obtuvieron antes de octubre de 2019. No se encontró ninguna reactividad cruzada. La especificidad global resultante fue del 100 %. Los resultados se exponen en las tablas siguientes:

Relacionado con SARS-CoV-2

Indicación	N	Reactivo	Especificidad %
MERS CoV (anti-S1 IgG+)	51	0	100
Panel de coronavirus común ^{e)}	151	0	100

e) Muestras prepanémicas que mostraron una reactividad serológica a como mínimo uno de los coronavirus endémicos HKU1, NL63, 229E o OC43.

Enfermedades respiratorias infecciosas

Indicación	N	Reactivo	Especificidad %
Bordetella pertussis	39	0	100
Chlamydia pneumoniae	36	0	100
Panel de resfriado común ^{f)}	21	0	100
Enterovirus	35	0	100
Haemophilus influenzae B	75	0	100
Influenza A	40	0	100
Influenza B	45	0	100
Vacunados contra la gripe	25	0	100
Mycoplasma pneumoniae	46	0	100
Parainfluenza	82	0	100
Virus sincitial respiratorio	51	0	100

f) 21 muestras con posible reactividad cruzada de individuos con síntomas de resfriado común, recogidas antes de octubre de 2019

Otras enfermedades infecciosas

Indicación	N	Reactivo	Especificidad %
Adenovirus	25	0	100
Borrelia	6	0	100
Candida albicans	13	0	100
Chlamydia trachomatis	12	0	100
Infección por CMV aguda (IgM+, IgG+)	86	0	100
E. coli (reactivo contra E. coli)	10	0	100
EBV agudo (IgM+, VCA IgG+)	106	0	100
Gonorrea	5	0	100
Infección por HAV aguda (IgM+)	10	0	100
Infección por HAV tardía (IgG+)	15	0	100
Vacunados contra el HAV	15	0	100
Infección por HBV aguda	12	0	100
Infección por HBV crónica	12	0	100
Vacunados contra el HBV	15	0	100
HCV	50	0	100
HEV	12	0	100
HIV	10	0	100

Indicación	N	Reactivo	Especificidad %
Infección por HSV aguda (IgM+)	24	0	100
HTLV	6	0	100
Legionella (IgGAM+)	7	0	100
Listeria	6	0	100
Sarampión	10	0	100
Paperas	14	0	100
Parvovirus B19	30	0	100
Plasmodium falciparum (malaria)	8	0	100
Rubéola aguda (IgM+, IgG+)	12	0	100
Toxoplasma gondii (IgM+, IgG+)	8	0	100
Treponema pallidum (sífilis)	62	0	100
VZV (virus varicela-zóster)	30	0	100

Enfermedades autoinmunes

Indicación	N	Reactivo	Especificidad %
AAM (anticuerpos antimitocondriales)	30	0	100
ANA (anticuerpos antinucleares)	17	0	100
Hemofílicos	15	0	100
AR (artritis reumatoide)	10	0	100
LES (lupus eritematoso sistémico)	10	0	100

Enfermedades hepáticas

Indicación	N	Reactivo	Especificidad %
Hepatitis inducida por alcohol/cirrosis	13	0	100
Hepatitis inducida por medicamentos/cirrosis	10	0	100
Hígado graso	10	0	100
Cáncer de hígado	10	0	100
Enfermedad hepática no viral	15	0	100

Especificidad clínica

Se analizó un total de 5991 muestras con el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Todas las muestras se obtuvieron antes de octubre de 2019. Se detectó 1 muestra falsa positiva.

La especificidad global en el estudio interno fue del 99.98 %. El límite inferior del intervalo de confianza del 95 % fue del 99.91 %.

Cohorte	N	Reactivo	Especificidad %	Límite inferior del límite de confianza del 95 %, %	Límite superior del límite de confianza del 95 %, %
Rutina diagnóstica (Europa)	2528	0	100	99.85	100
Donantes de sangre (EE.UU)	2713	1	99.96	99.79	100

Cohorte	N	Reactivo	Especificidad %	Límite inferior del límite de confianza del 95 %, %	Límite superior del límite de confianza del 95 %, %
Donantes de sangre (África)	750	0	100	99.51	100
Total	5991	1	99.98	99.91	100

Sensibilidad

Se analizó un total de 1610 muestras de 402 pacientes sintomáticos (incluidas 297 muestras de 243 pacientes hospitalizados) con una infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR con el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. 1 o más muestras secuenciales de estos pacientes se obtuvieron en diferentes momentos después de la confirmación por PCR.

1423 de las muestras analizadas tenían una fecha de muestreo de 14 días o más tras el diagnóstico mediante PCR. 1406 de estas 1423 muestras se determinaron con ≥ 0.8 U/mL en el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S y, por lo tanto, se consideraron positivas, lo que supone una sensibilidad del 98.8 % (IC del 95 %: 98.1-99.3 %) en esta cohorte de la muestra.

U/mL	Días después del diagnóstico con PCR positiva					
	0-6	7-13	14-20	21-27	28-34	> 35
< 0.4	4	16	7	3	0	0
0.4 - < 0.8	0	6	7	0	0	0
0.8 - < 1.5	2	3	4	1	0	0
1.5 - < 2.5	0	2	6	2	0	0
2.5 - < 5	3	10	9	12	10	40
5 - < 10	1	7	7	15	25	49
10 - < 20	0	11	19	32	25	62
20 - < 50	1	13	19	40	38	183
50 - < 100	3	9	11	34	48	232
100 - < 150	1	4	11	11	21	135
150 - < 200	2	4	2	5	11	95
200 - \leq 250	3	8	0	1	5	47
> 250	15	59	28	20	14	77
≥ 0.8	31	130	116	173	197	920
Total	35	152	130	176	197	920
Sensibilidad, %	88.6	85.5	89.2	98.3	100	100
CS ^{g)} , %	86.1		98.8			
IC ^{h)} al 95 %, %	80.3 - 90.7		98.1 - 99.3			

g) CS = Sensibilidad acumulada

h) IC = intervalo de confianza

Se investigó la evolución del título con muestras secuenciales de pacientes individuales en un intervalo de hasta 126 días a partir de un resultado reactivo por PCR. Ninguna de las muestras presentó una disminución del título por debajo del intervalo reactivo.

La evolución del título a lo largo del tiempo para las muestras de paciente en un intervalo ≥ 100 días posteriores al resultado reactivo de la PCR se muestra a continuación.

Donante	D*	D	D	D	D	D	D	D
	U/mL							
1	20	23	27	33	36	61	82	103
	20.4	22.2	30.5	47.4	51.7	73.5	87.7	114
2	21	24	31	34	37	62	83	104
	36.1	44.3	32.4	48.5	51.4	63.1	73.2	71.9

Donante	D*	D	D	D	D	D	D	D
	U/mL							
3	26	34	38	41	45	67	87	106
	139	223	186	153	150	198	147	155
4	21	30	33	36	41	62	83	107
	32.3	95.3	151	315	374	293	244	214
5	30	35	38	42	112			
	33.0	29.5	31.2	41.2	59.9			
6	20	30	38	62	71	76	86	107
	7.88	32.6	26.6	39.2	35.7	40.3	36.0	42.1
7	19	22	25	29	39	48	59	104
	20.7	40.4	101	149	115	97.7	115	175
8	15	22	30	37	40	55	79	107
	22.1	14.2	37.1	166	136	226	124	96.9
9	34	41	45	52	67	74	87	106
	181	148	148	165	152	154	125	119
10	26	29	32	35	42	52	73	103
	4.42	4.79	4.83	5.21	4.67	5.95	7.28	7.69
11	16	42	78	106				
	305	296	371	408				
12	28	31	40	44	47	62	86	103
	139	162	114	166	141	93.0	69.5	59.1
13	24	31	38	46	59	74	92	102
	33.9	45.6	63.7	53.4	47.4	41.8	41.9	42.8
14	25	28	33	41	47	59	76	109
	79.8	86.4	120	117	103	108	97.1	105
15	36	52	68	77	92	96	106	126
	255	165	126	94.8	122	107	141	162
16	30	44	51	58	73	85	90	104
	425	246	379	298	215	169	173	147
17	29	32	40	48	55	76	95	101
	220	205	177	141	136	122	116	101
18	31	39	43	53	64	68	92	102
	63.6	66.9	53.4	43.4	57.3	48.9	69.7	58.8
19	32	46	53	60	68	74	94	102
	94.5	79.5	84.3	71.8	92.1	73.6	78.9	75.8
20	38	46	68	74	82	99	106	110
	56.4	84.2	104	106	114	141	152	146
21	31	38	48	52	57	71	92	106
	9.4	10.1	8.7	9.0	8.0	8.8	10.4	10.4
22	44	49	61	70	117			
	54.3	51.0	59.2	56.9	99.8			
23	35	42	55	74	81	109		
	524	451	416	386	392	345		
24	44	48	51	58	63	73	90	104
	669	685	584	605	582	562	591	570
25	36	49	56	69	82	89	105	
	64.0	83.5	78.6	83.9	100	103	121	

* Días tras la PCR positiva inicial.

Detección de anticuerpos inducidos por inmunización activa con vacunas contra el SARS-CoV-2

Se espera que las vacunas que contienen el RBD de la proteína spike del SARS-CoV-2 como un inmunógeno induzcan anticuerpos en las personas vacunadas que puedan cuantificarse con el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Roche realizó estudios internos con el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S para evaluar la determinación de títulos de anticuerpos inducidos por la vacuna de Moderna Spikevax (mRNA-1273) y la de Pfizer-BioNTech Comirnaty (BNT162b2) de acuerdo con el esquema de vacunación con 2 dosis aprobado para cada una de ellas.

Tras la vacunación con Spikevax o Comirnaty, se observó una seroconversión en todos los participantes que habían resultado seronegativos inicialmente. La valoración de los títulos en los 3 momentos temporales indicados determinó unos títulos en rápido aumento, lo que demuestra una fuerte respuesta inmune humoral a la vacunación.

Los resultados de los títulos anti-RBD inducidos por Spikevax en personas seronegativas se expresan en U/mL, tal como se determinaron con el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S.

Resultados de ACOV2S en U/mL = BAU/mL	Prevacunación (valor inicial)	Pre 2. ^a vacunación (21 días después de la 1. ^a vacunación)	14 días después de la 2. ^a vacunación*
Mínimo	< 0.4	0.973	223
5. Percentiles	n.a.**	0.978	269
25. Percentil (cuartil inferior)	n.a.**	14.15	2701
Mediana	< 0.4	95.55	6792
75. Percentil (cuartil superior)	n.a.**	221	11044
95. Percentiles	n.a.**	661	17755
Máximo	< 0.4	680	18169
Intervalo intercuartil	n.a.**	679	17946
Media geométrica (MG)	< 0.4	57.3	4559
IC del 95 % de la MG	n.a.**	(25.4-129)	(2745-7574)
Número de valores (n)	24	24	24

Los resultados de los títulos anti-RBD inducidos por Comirnaty en personas seronegativas se expresan en U/mL, tal como se determinaron con el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S.

Resultados de ACOV2S en U/mL = BAU/mL	Prevacunación (valor inicial)	Pre 2. ^a vacunación (21 días después de la 1. ^a vacunación)	14 días después de la 2. ^a vacunación*
Mínimo	< 0.4	2.63	562
5. Percentiles	n.a.**	9.28	1024
25. Percentil (cuartil inferior)	n.a.**	48.2	2064
Mediana	< 0.4	96.8	2728
75. Percentil (cuartil superior)	n.a.**	147	3660
95. Percentiles	n.a.**	790	8328
Máximo	< 0.4	1070	13491
Intervalo intercuartil	n.a.**	1067	12929
Media geométrica (MG)	< 0.4	80.9	2833
IC del 95 % de la MG	n.a.**	(56.2-116)	(2396-3350)
Número de valores (n)	31	39	48

* Indica extracciones de sangre realizadas exactamente 14 días después de la 2.^a vacunación o el momento temporal más cercano disponible.

** Distribución de los resultados no evaluada, puesto que todos los resultados prevacunación fueron no reactivos y estaban por debajo del límite de detección.

Correlación de los resultados del ensayo para la detección de anticuerpos inhibidores del SARS-CoV-2

Se utilizaron 534 muestras de pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada con PCR que cubrían un intervalo de 6 a 210 días posteriores a la obtención de la PCR reactiva. Las muestras incluían cohortes de pacientes con enfermedad grave que requerían hospitalización (n = 122) y con enfermedad leve que realizaron una cuarentena domiciliar (n = 412).

Los resultados del ensayo se compararon con el resultado obtenido con un test IVD cualitativo disponible comercialmente para detectar anticuerpos inhibidores del SARS-CoV-2 (cPass SARS-CoV-2 Neutralization Antibody Detection Kit, GenScript, China). En este test, una inhibición del 30 % o superior de la unión RBD-ACE2 indica la presencia de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2.³³

La aplicación del punto de decisión médica del ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S en 0.8 U/mL (con diferenciación entre resultados no reactivos y reactivos) generó la correlación siguiente:

		Test de neutralización de virus sustitutos cPass SARS-CoV-2		
		Neutralizantes (≥ 30 % de inhibición)	No neutralizantes (< 30 % de inhibición)	Total
Ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 0.8 U/mL (reactivo)	470	39	509
	< 0.8 U/mL (no reactivo)	2	23	25
	Total	472	62	534

	Punto estimado	IC del 95 % ¹⁾
CPP (concordancia porcentual positiva)	99.58 %	98.48-99.95 %
CPN (concordancia porcentual negativa)	37.10 %	25.16-50.31 %
VPP (valor predictivo positivo)	92.34 %	90.87-93.59 %
VPN (valor predictivo negativo)*	n.a.	n.a.

i) IC = intervalo de confianza

* Análisis centrado solo en el VPP; todas las muestras incluidas se obtuvieron de pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR. Por lo tanto, el VPN no es aplicable.

La aplicación de un umbral de 15 U/mL a los resultados del ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S mejoró aún más el VPP:

		Test de neutralización de virus sustitutos SARS-CoV-2		
		Neutralizantes (≥ 30 % de inhibición)	No neutralizantes (< 30 % de inhibición)	Total
Ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 15 U/mL	430	13	443
	< 15 U/mL	42	49	91
	Total	472	62	534

	Punto estimado	IC del 95 %
CPP	91.10 %	88.16-93.51 %
CPN	79.03 %	66.82-88.34 %
VPP	97.07 %	95.32-98.17 %
VPN*	n.a.	n.a.

* Análisis centrado solo en el VPP; todas las muestras incluidas se obtuvieron de pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR. Por lo tanto, el VPN no es aplicable.

Este estudio demostró que las muestras con un resultado ≥ 15 U/mL tenían una probabilidad del 97.07 % de contener anticuerpos inhibidores del

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S



SARS-CoV-2, tal como se determinó con el ensayo de referencia para la detección de anticuerpos inhibidores.

Correlación de los resultados del ensayo con la capacidad de neutralización del suero

El ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S se comparó con un ensayo de seudoneutralización basado en VSV (virus de la estomatitis vesicular).³⁴ Los resultados de las 15 muestras clínicas de pacientes se resumen en la tabla siguiente:

		Ensayo de seudoneutralización		
		Positivo	Indeterminado	Negativo
Ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 0.8 U/mL	12	0	0
	< 0.8 U/mL	1	1	1

Tasa de concordancia positiva: 92.3 %

El cálculo de los valores predictivos no se realizó a causa del escaso número de muestras y la consiguiente falta de relevancia estadística.

En un estudio clínico aleatorizado controlado con placebo sobre el uso de Tocilizumab en pacientes hospitalizados con neumonía severa causada por COVID-19,³⁵ las muestras se analizaron para determinar la capacidad de neutralización de virus mediante un ensayo funcional *in vitro* de neutralización completa del virus (Viroclinics, Holanda) y los títulos de anticuerpos frente al RBD del SARS-CoV-2 S1 (ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S). Los resultados de neutralización obtenidos se compararon con los resultados del ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Esta comparación se llevó a cabo solo para el grupo de placebo para evitar una posible confusión con los supuestos efectos del tratamiento.

La cohorte de muestras incluía 206 muestras de 111 pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 confirmada con PCR y neumonía grave causada por COVID-19. Se recogieron hasta 3 muestras de cada paciente desde la visita inicial (media de 11 días desde la aparición de los síntomas, intervalo de 2 a 30 días) hasta 28 o 60 días después de la participación. La presencia de un 80 % de neutralización (NT80) con una dilución de la muestra de 1:8 o superior identificó la neutralización funcional del virus *in vitro*. La comparación de los resultados del ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S se llevó a cabo mediante la aplicación de dos umbrales cualitativos distintos: uno que representaba el punto de decisión para identificar la presencia de anticuerpos específicos del RBD (0.8 U/mL, punto de decisión médica del ensayo para definir los resultados reactivos) y otro basado en una correlación optimizada con detección de efectos inhibidores (15 U/mL).

		NT completa del virus		
		Neutralizantes (NT80 ≥ 1:8)	No neutralizantes	Total
Ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 0.8 U/mL (reactivo)	187	1	188
	< 0.8 U/mL (no reactivo)	6	12	18
	Total	193	13	206

	Punto estimado	IC del 95 %
CPP	96.9 %	93.4 - 98.9 %
CPN	92.3 %	64.0 - 99.8 %
VPP	99.5 %	97.1 - 100 %
VPN**	n.a.	n.a.

** No se recomienda la predicción de la ausencia de neutralización basada en la ausencia de anticuerpos específicos del RBD puesto que los anticuerpos neutralizantes también pueden dirigirse a otras proteínas aparte del RBD. Por lo tanto, el VPN no es aplicable.

La aplicación de un umbral de 15 U/mL a los resultados del ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S dio lugar a un VPP del 100 %:

		NT completa del virus		
		Neutralizantes (NT80 ≥ 1:8)	No neutralizantes	Total
Ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 15 U/mL	164	0	164
	< 15 U/mL	29	13	42
	Total	193	13	206

	Punto estimado	IC del 95 %
CPP	85.0 %	79.1 - 89.7 %
CPN	100 %	75.3 - 100 %
VPP	100 %	97.8 - 100 %
VPN**	n.a.	n.a.

** No se recomienda la predicción de la ausencia de neutralización basada en la ausencia de anticuerpos específicos del RBD puesto que los anticuerpos neutralizantes también pueden dirigirse a otras proteínas aparte del RBD. Por lo tanto, el VPN no es aplicable.

En este estudio, las muestras con un resultado ≥ 15 U/mL tenían una probabilidad del 100 % de conseguir una neutralización *in vitro* del SARS-CoV-2 según lo determinado con el método aplicado de NT completa del virus.

En un estudio del Vitalant Research Institute (CA, EE. UU) que investigaba el plasma convaleciente de COVID-19 para determinar la capacidad de neutralización, se analizaron las donaciones de plasma de donantes convalecientes después de una infección por SARS-CoV-2 para establecer el potencial de neutralización completa del virus *in vitro* (ensayo de neutralización por reducción de placas (PRNT) de BROAD Institute, EE. UU.). La presencia de un 50 % de neutralización (NT50) con una dilución de la muestra de > 1:20 identificó la neutralización funcional del virus *in vitro*.

Se analizaron 390 donaciones, incluidos paneles de muestras transversales y longitudinales y se compararon con los resultados obtenidos con el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. La comparación de los resultados del ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S se llevó a cabo mediante la aplicación de dos umbrales distintos: uno que representaba el punto de decisión para identificar la presencia de anticuerpos específicos del RBD (0.8 U/mL, punto de decisión médica del ensayo para definir los resultados reactivos) y otro basado en una correlación optimizada con detección de efectos inhibidores (15 U/mL).

		PRNT de BROAD		
		Neutralizantes (NT50 ≥ 1:20)	No neutralizantes	Total
Ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 0.8 U/mL (reactivo)	356	4	360
	< 0.8 U/mL (no reactivo)	2	28	30
	Total	358	32	390

	Punto estimado	IC del 95 %
CPP	99.4 %	98.0 - 99.9 %
CPN	87.5 %	71.0 - 96.5 %
VPP	98.9 %	97.2 - 99.7 %
VPN**	n.a.	n.a.

** No se recomienda la predicción de la ausencia de neutralización basada en la ausencia de anticuerpos específicos del RBD puesto que los anticuerpos neutralizantes también pueden dirigirse a otras proteínas aparte del RBD. Por lo tanto, el VPN no es aplicable.

La aplicación de un umbral de 15 U/mL a los resultados del ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S dio lugar a un VPP del 100 % (IC del 95 %: 98.9-100 %):

		PRNT de BROAD		
		Neutralizantes (NT50 ≥ 1:20)	No neutralizantes	Total
Ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 15 U/mL	331	0	331
	< 15 U/mL	27	32	59
	Total	358	32	390

	Punto estimado	IC del 95 %
CPP	92.5 %	89.2 - 95.0 %
CPN	100 %	89.1 - 100 %
VPP	100 %	98.9 - 100 %
VPN**	n.a.	n.a.

** No se recomienda la predicción de la ausencia de neutralización basada en la ausencia de anticuerpos específicos del RBD puesto que los anticuerpos neutralizantes también pueden dirigirse a otras proteínas aparte del RBD. Por lo tanto, el VPN no es aplicable.

En este estudio sobre plasma convaleciente, las muestras con un resultado de ≥ 15 U/mL tenían una probabilidad del 100 % (IC del 95 %: 98.9-100 %) de conferir neutralización *in vitro* del SARS-CoV-2 tal como se determinó con el método de PRNT aplicado.

Cribado de plasma convaleciente para el tratamiento de paciente hospitalizados con COVID-19

El ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S ha sido incluido en la autorización de uso de emergencia (EUA) de la FDA de EE. UU. que permite el uso de emergencia de plasma convaleciente para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19.³⁶ El ensayo ha sido autorizado para su uso con el propósito de cualificar el plasma de convalecencia con títulos altos de COVID-19 para la fabricación de plasma convaleciente de COVID-19. La FDA de EE. UU. definió el valor ≥ 132 U/mL como el valor de corte para la cualificación del plasma convaleciente con títulos altos de COVID-19.

Esta EUA estará en vigor hasta que concluya la declaración de que existen circunstancias que justifican la autorización del uso de emergencia de fármacos y productos biológicos durante la pandemia de COVID-19 en virtud de la sección 564(b)(2) de la ley o se revoque la EUA en virtud de la sección 564(g) de la ley. Para conocer la situación actual, consulte el sitio web de la FDA de EE. UU.

Referencias bibliográficas

- Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, et al. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci* 2020 Mar 15;16(10):1686-1697.
- Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 14]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020 20;382(8):727-733.
- Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020 15;395(10223):514-523.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020 Mar 10.
- Zhou R, Li F, Chen F, et al. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases* 2020 Jul 1;96:288-290.
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine* 2020 May;26(5):672-675.
- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020 Mar 12;25(10).
- Gao M, Yang L, Chen X, et al. A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *Respir Med* 2020 Aug;169:106026.
- Yu P, Zhu J, Zhang Z, et al. A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *J Infect Dis* 2020 11;221(11):1757-1761.
- Liu Z, Chu R, Gong L, et al. The assessment of transmission efficiency and latent infection period on asymptomatic carriers of SARS-CoV-2 infection. *International Journal of Infectious Diseases* 2020 Jun 13.
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5(4):562-569.
- Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020 Feb 24;12(1):1-5.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020 13;367(6483):1260-1263.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020 16;181(2):271-280.e8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2020 Jun 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>
- Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020 Apr 29.
- Lou B, Li T-D, Zheng S-F, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since exposure and post symptom onset. *Eur Respir J* 2020 May 19;2000763.
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020 Mar 28.
- Tuaille E, Bolloré K, Pisoni A, et al. Detection of SARS-CoV-2 antibodies using commercial assays and seroconversion patterns in hospitalized patients. *Journal of Infection* 2020 Jun 3.
- Luchsinger LL, Ransegnola B, Jin D, et al. Serological Analysis of New York City COVID19 Convalescent Plasma Donors [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 Jun [cited 2020 Jul 23]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.08.20124792>
- Salazar E, Kuchipudi SV, Christensen PA, et al. Relationship between Anti-Spike Protein Antibody Titers and SARS-CoV-2 In Vitro Virus Neutralization in Convalescent Plasma [Internet]. *Immunology*; 2020 Jun [cited 2020 Jun 13]. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.08.138990>
- Klasse P, Moore JP. Antibodies to SARS-CoV-2 and their potential for therapeutic passive immunization. *Giamarellos-Bourboulis EJ, van der Meer JW, editors. eLife*. 2020 Jun 23;9:e57877.
- Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jadi R, Martinez DR, Raut R, Markmann AJ, et al. The receptor-binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. *Science Immunology* 2020 Jun 11;5(48).
- Tan CW, Chia WN, Qin X, et al. A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2-spike protein-protein interaction. *Nat. Biotechnol* 2020 doi:10.1038/s41587-020-0631-z.
- Mukherjee R. Global efforts on vaccines for COVID-19: Since, sooner or later, we all will catch the coronavirus. *J Biosci* 2020;45.
- Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. *Science* 2020 29;368(6494):945-946.
- Hotez PJ, Corry DB, Bottazzi ME. COVID-19 vaccine design: the Janus face of immune enhancement. *Nature Reviews Immunology* 2020 Jun;20(6):347-348.
- Liu A, Wang W, Zhao X, et al. Disappearance of antibodies to SARS-CoV-2 in a Covid-19 patient after recovery. *Clinical Microbiology and Infection* 2020 Jul 8;0(0).

- 30 Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine* 2020 Jun 18;1-5.
- 31 Wu L-P, Wang N-C, Chang Y-H, et al. Duration of Antibody Responses after Severe Acute Respiratory Syndrome - Volume 13, Number 10 - October 2007 - *Emerging Infectious Diseases journal - CDC*. [cited 2020 Jul 16]; Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/10/07-0576_article
- 32 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.
- 33 Nanjing GenScript Biotech Co. Ltd. cPass™ SARS-CoV-2 Neutralization Antibody Detection Kit, Instruction for Use. January 2021.
- 34 Meyer B, Torriani G, Yerly S, et al. Validation of a commercially available SARS-CoV-2 serological Immunoassay. medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080879>.
- 35 Rosas IO, Brău N, Waters M, et al. 2020, Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia, medRxiv 2020.08.27.20183442; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442>
- 36 FDA Updates Emergency Use Authorization for COVID-19 Convalescent Plasma to Reflect New Data Convalescent Plasma EUA Letter of Authorization

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación y las metódicas correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

	Contenido del kit
	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
	Reactivo
	Calibrador
	Volumen para la reconstitución
	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2022, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

