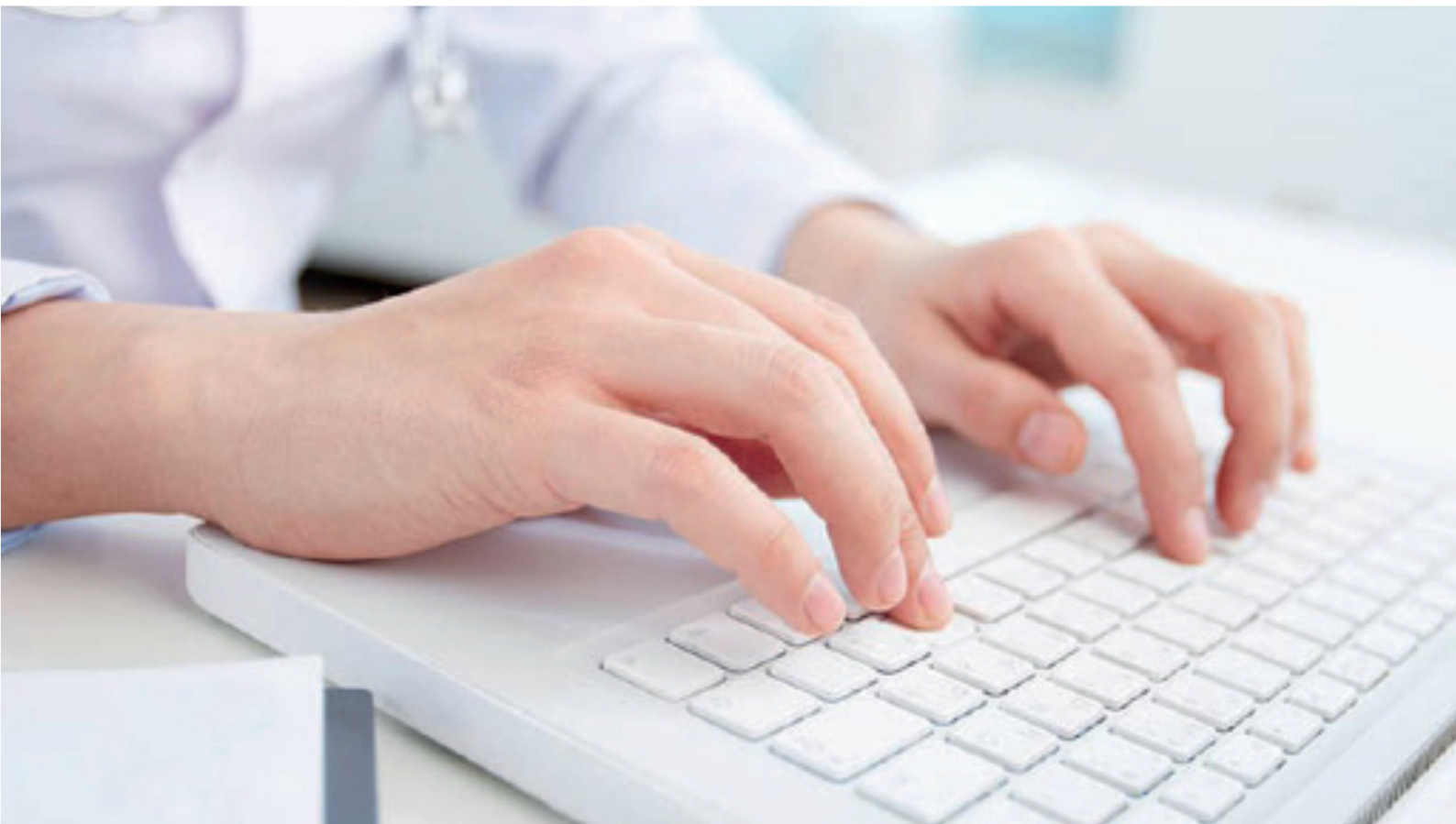
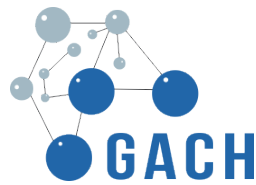


INFORME N° 1

ASPECTOS BIOMEDICOS BÁSICOS





Grupo de referentes

Planificación Salud, Asistencia y Prevención

INFORME PARA EL GACH - INFORME 1

Fecha: 06/05/20

Equipo de trabajo: ASPECTOS BIOMEDICOS BÁSICOS

Integrantes: Alonso L., Arbiza J., Barrios E. Colina R., Hortal M., Mizraji E., Pritsch O.

Invitado:

Coordinador del equipo: Barrios E.

De acuerdo con lo solicitado en la primera reunión de coordinación plenaria del GACH, el presente informe se focaliza en algunos aspectos centrales de las pruebas diagnósticas. Estos comentarios reflejan un enfoque que está, naturalmente vinculado a los perfiles de los integrantes de este equipo y seguramente no cubran todos los ángulos necesarios.

Nota: este informe excede el límite establecido y posiblemente algunos contenidos no se ajusten exactamente al formato requerido, no obstante, se considera que es necesario en este primer reporte.

1) Temas urgentes y prioritarios (COVID y no COVID)

a. Priorizar muestreos en pasos de frontera con Brasil, en las siguientes ciudades Rivera, Artigas, Bella Unión, Rio Branco, Chuy Estas ciudades fronterizas uruguayas están con riesgo real de introducción de nuevos casos por brotes, en particular en Artigas y Rivera.

Para dirigir el muestreo se propone: realizar un estudio y seguimiento exhaustivo de contactos directos persona a persona que están trabajando y/o realizando actividades (sociales, religiosas, etc.) en las mencionadas ciudades uruguayas pero que viven o viajan diariamente a las ciudades fronterizas con Brasil. Fortalecer el estudio de los contactos con vínculo epidemiológico directo con casos positivos. El MSP está trabajando en ello, pero sería importante destacar la importancia de fortalecer estas acciones, incluyendo el testeado de todos los contactos.

b. Se deben revisar las pautas y los criterios de muestreo y testeado en zonas o regiones geográficas



de muy baja o nula presencia viral, o en poblaciones no expuestas directamente. Se están realizando al barrer estudios a los hogares de ancianos acá en Salto y se comenzará a testear la población carcelaria y los asentamientos. Se corre el riesgo de generar un elevado número de estudios, cuyos resultados sean negativos, que no tengan ningún valor epidemiológico en sí mismo.

2) Contexto y experiencia internacional

Pruebas de Diagnóstico COVID-19

Buscan detectar la presencia del virus en muestras obtenidas de pacientes. La gran mayoría se basan en amplificar el material genético del virus SARS-CoV-2 mediante técnicas de biología molecular (qPCR), y solo pueden diagnosticar a individuos que estén activamente infectados. En la Universidad Johns Hopkins existe un sitio donde se actualizan los datos de testeo, recursos disponibles y análisis de expertos (Johns Hopkins COVID-19 Testing Insights Initiative, <https://coronavirus.jhu.edu/testing>).

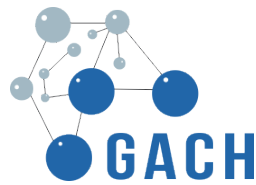
Resulta muy importante tener los resultados diagnósticos cuanto antes para tomar las acciones de salud pública tendientes a controlar la enfermedad: aislar a los individuos infectados, antes de transmitir su infección a otros; y realizar el análisis de sus contactos para tomar medidas preventivas para evitar la propagación de la infección.

Estas pruebas tienen algunas limitaciones: falsos negativos o falsos positivos (ver más adelante performance de pruebas diagnósticas).

Las pruebas falsas negativas pueden originarse de una muestra que no se obtuvo correctamente (hisopado, transporte, etc.) o si la muestra se obtuvo demasiado temprano o demasiado tarde. El error de laboratorio también es una posible causa de resultados falsos negativos. Por el contrario, los informes falsos positivos son menos comunes.

Criterios para realizar el diagnóstico (FDA)

La agencia del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos “Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ha presentado un documento sobre “Criterios para guiar la evaluación y las pruebas de laboratorio para COVID-19”, cuya actualización fue realizada el



pasado 27 de abril.

En resumen, se plantea que la realización de los test para la detección de SARS-CoV-2 debe realizarse bajo los criterios que siguen a continuación y los cuales a su vez deben ser adaptados a cada país o estado de acuerdo a sus circunstancias:

Alta Prioridad

- 1)- Pacientes hospitalizados con síntomas.
- 2)- Trabajadores de centros de salud, trabajadores en entornos de convivencia colectiva y socorristas con síntomas.
- 3)- Residentes en centros de atención a largo plazo u otros entornos de convivencia colectiva, incluidas las cárceles y refugios, con síntomas.
- 4)- Personas identificadas a través del grupo de salud pública e investigaciones de contacto seleccionadas. Investigación de brotes.

Prioritarios

- 1) Personas con síntomas de posible infección por COVID-19, que incluyen: fiebre, tos, falta de aire, escalofríos, dolor muscular, pérdida de gusto u olfato, vómitos o diarrea y / o dolor de garganta.

En Uruguay, un conjunto de laboratorios tiene capacidad de realizar estas pruebas:

En el Sector Público

Laboratorio Clínico del Hospital Maciel-Montevideo.

Laboratorio Clínico del Hospital Pasteur (laboratorio especializado SEIC, ubicado en el Instituto



de Higiene)-Montevideo.

Laboratorio Clínico del Instituto Nacional del Cáncer (INCA)-Montevideo.

Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas-Montevideo.

Laboratorio de Virología Molecular, CENUR Litoral Norte Noroeste, UdelaR-Salto.

Laboratorios del Institut Pasteur de Montevideo y de Facultad de Ciencias de la UdelaR-Montevideo.

Departamento de Laboratorios de Salud Pública (DLSP). Laboratorio Central del Ministerio de Salud Pública-Montevideo. *(Departamento de Laboratorios de Salud Pública (DLSP)-también es centro de referencia nacional para virus respiratorios como parte de las redes FluNET y SARInet. EL laboratorio de referencia regional OMS para Uruguay es el Laboratorio de Diagnostico de Virus respiratorios del CDC en Atlanta (sujeto a control externo)).*

En la Tabla que va abajo se incluye información disponible recabada hasta el jueves 30 de abril y presentada por el Rector [de la Universidad de la República](#).

Totales al 30/4	Muestras Analizadas	Positivos	Negativos	% Positivo sobre muestra analizadas
		4017	123	3894
LABORATORIO	Total de muestras	Positivos	Negativos	% Positivo sobre muestra analizadas
HOSPITAL DE CLÍNICAS	172	1	171	0,58
HOSPITAL MACIEL	199	10	189	5,02
REGIONAL NORTE	479	3	476	0,62
INCA (datos aproximados)	500	8	492	1,6
Institut Pasteur Montevideo	2667	101	2566	3,78

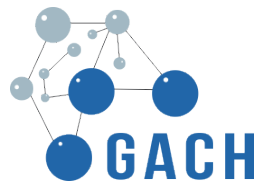
Nota: Se esperan los datos del Laboratorio de Salud Pública y los del Hospital Pasteur (que recién empezaron a realizar diagnósticos).

Laboratorios Privado

Laboratorio Castro Gherardi

Laboratorio Genia

ATGen



LAC

Laboratorio Clínico del Sanatorio Americano

Laboratorio de la ASESP

Laboratorio CASMU

Nota: No tenemos claro si existen otros laboratorios privados o mutuales que estén realizando diagnóstico. Sería importante incorporar la información de los laboratorios privados en la tabla donde se presentan los resultados de los laboratorios públicos.

Pruebas serológicas

Se busca la presencia de anticuerpos específicos en respuesta a la infección por SARS-CoV-2. No son eficientes para diagnosticar la enfermedad activa (la PCR es la técnica de elección). En cambio, son muy útiles para identificar a aquellos individuos que han estado expuestos al coronavirus una vez finalizada la infección (sintomática o asintomática). En esta etapa la PCR suele dar resultados negativos.

Las pruebas serológicas tampoco indican el grado de inmunidad alcanzada. Si bien se supone que las personas infectadas generan cierta inmunidad, aún no está claro cuál es el nivel de protección alcanzada ni por cuanto tiempo, siendo necesario investigar activamente en este aspecto. (Gronvall et al, 2020).

Por otro lado, las pruebas serológicas, pueden ser de gran utilidad para realización de estudios de seroprevalencia a nivel poblacional, para evaluar el porcentaje de individuos que estuvo en contacto con el virus. Estos resultados podrían ser de importancia en vistas de la posibilidad de olas subsecuentes.

Los principales métodos son:

Tests rápidos (Inmunocromatografía), detectan la presencia de IgM y/o IgG a partir de una



gota de sangre de pacientes. No requieren equipamiento sofisticado y el resultado cualitativo (positivo o negativo) se obtiene en pocos minutos.

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): detecta anticuerpos específicos (IgM, IgA y/o IgG) que reconocen proteínas virales inmovilizadas en placas de 96 pocillos. Los resultados pueden ser cualitativos (positivos o negativos) o cuantitativos (concentración de anticuerpos o título).

Ensayos de neutralización, proveen información cuantitativa sobre la capacidad de los anticuerpos específicos para inhibir la infección (neutralización). Estos ensayos son complejos, requieren cultivos celulares e infecciones virales, por lo que es imprescindible contar con laboratorios de bioseguridad de tipo BSL3 (no existe ninguno de este tipo funcionando en Uruguay, se está construyendo el primero en CENUR Noroeste – Salto, UdelaR)

Consideraciones generales: bases y fundamentos de las pruebas diagnósticas y estrategias hacia el control de COVID-19

Como inicio de este proceso de análisis relativo al uso de pruebas diagnósticas podrían identificarse las siguientes preguntas a responder:

- ¿Cuál es el rol de las pruebas diagnósticas en salud pública?
- ¿Cuál es el rol específico del diagnóstico en COVID-19 en el marco de la estrategia de control?
- ¿Qué técnicas están disponibles y que performance presentan? En base a ello ¿Cómo modifican la toma de decisión?

Para responder a estas consultas se realizó una revisión narrativa inicial de una serie de documentos oficiales OMS, publicaciones científicas y posiciones de sociedades científicas relativas al tema, así como a literatura relativa a la utilización de pruebas diagnósticas en salud pública (epidemiología clínica).

Conceptualmente debe recordarse que las pruebas diagnósticas constituyen herramientas dirigidas a disminuir la incertidumbre en relación al diagnóstico, así como para establecer estrategias que orienten la decisión clínica. Por tanto, cabe resaltar que las mismas serán de valor cuando permitan modificar la decisión (individual en el ámbito clínico o poblacional en la escala de salud pública).



Es por tanto crítico considerar en este punto los siguientes aspectos:

- **Racionalidad:** debe tener en cuenta su finalidad, capacidad de la propia prueba, riesgos potenciales y costo. El uso masivo de pruebas diagnósticas tiene un propósito y justificación en eventos específicos y está relacionado al siguiente punto. A la fecha, no hay recomendación de la OMS sobre el uso masivo de test para SARS-CoV-2. La posición oficial insta a los países a ampliar su capacidad de realización de pruebas moleculares, como parte de una estrategia de control del evento y no como un fin en sí mismo. Sugiere, que su uso sea orientado por la situación epidemiológica nacional o regional, y explícitamente sugiere que “la prioridad debe focalizarse en la identificación precoz de casos y en la protección de grupos particularmente vulnerables y personal de salud”. En cualquiera de los escenarios epidemiológicos propuestos el objetivo de salud pública es el mismo “detener la transmisión y prevenir la propagación de la enfermedad”. En ningún documento oficial OMS se menciona la necesidad de testar masivamente, mientras reafirma que en escenarios donde sea preciso priorizar los recursos existentes estos se destinen, como ha sido señalado más arriba, a:

- o Personas que presentan un riesgo mayor de evolucionar a formas graves
- o Personal de salud, aún en ausencia de noción de contacto
- o Primeros casos sintomáticos en comunidades cerradas (tales como escuelas, ELEPEM, cárceles, hospitales, entre otros). El resto de los individuos, en situaciones de esta naturaleza, no requieren testeo, en caso de no contar con la capacidad, y deben considerarse como casos, implementando las medidas de control pertinente.¹

Ello se sustenta en que la probabilidad a priori de ser positivo, en un paciente con clínica compatible y noción epidemiológica, es tal, que la prueba no debiera modificar la toma de decisión. En consecuencia, la aplicación masiva en poblaciones que presenten una probabilidad pre-prueba baja (o muy baja) será contradictoria con los principios previamente vertidos, y afectará de igual modo el sustento bajo el cual se realiza la toma de decisión.

- **Validez y rendimiento:** considerar su exactitud y rendimiento una vez aplicada a una determinada población. Considerar que la prevalencia del evento en el área donde se aplica

¹ Esto equivale a confirmación por nexo epidemiológico como se hace realiza en forma rutinaria en un gran número de eventos.



una determinada prueba diagnóstica modificará su performance. Por tanto la interpretación de resultados (y por ende la toma de decisión en base a ellos) debe hacerse a la luz de esta información. La utilización de un resultado cualquiera, desconociendo las características de la prueba en términos de validez y rendimiento, así como la probabilidad pre-prueba (prevalencia) constituye una limitación seria que amenaza la validez de la toma de decisión, sea a escala individual o poblacional.

Teniendo en cuenta este punto, se impone la necesidad de contar con parámetros de rendimiento de las pruebas actualmente utilizadas. Sin ello, la toma de decisión se hace a ciegas, bajo el supuesto de que toda prueba actualmente utilizada tiene un rendimiento adecuado, aún desconocido. La existencia de una performance variable, al aplicarla en personas con probabilidades a priori distintas debe ser reconocida, siendo de vital importancia en la toma de decisión en salud pública.

Por esta razón, el uso masivo de pruebas diagnósticas en el escenario actual, no cumpliría con los preceptos vertidos previamente, y aportaría información de robustez limitada. En ese escenario los resultados alcanzados serán difíciles de interpretar y pueden llevar a la toma de decisiones equivocadas.

Cabe recordar que, si la prevalencia de un determinado evento en una población es baja, el valor predictivo positivo (PV+), es decir la probabilidad de que el evento esté presente dado un resultado positivo, tiende a ser bajo, incrementándose el número de falsos positivos. Aun considerando la existencia de un sub-diagnóstico en la población, a la luz de la ocurrencia de casos asintomáticos o pre-sintomáticos, es claro definir que la prevalencia del evento actualmente es baja (o muy baja). A la fecha se han realizado en todo el país 20554 pruebas, de las cuales 648 han sido positivas, resultando en un 3,2% de positividad y una incidencia acumulada de 17 por 100 mil habitantes.

3) Otros asuntos a considerar

Un punto importante a considerar es que nuestro país adquirió unos 50.000 kits rápidos (inmunocromatográficos), los cuales deberían ser validados para su uso por el Laboratorio de



Salud Pública. Por otro lado, sería importante definir para qué se va utilizar el resultado de los mismos, ya que no son eficientes en el diagnóstico de la enfermedad activa, y no queda claro qué tipo de acciones de salud pública se asociarían con dichos resultados.

4) Sugerencias y recomendaciones

Sería importante que aparte de la información global que se informa diariamente sobre los tests realizados, también se pudiera conocer la información sobre el origen (prestadores de salud) de las muestras, de la ubicación geográfica, etc.

Reiteramos aquí literal d, del punto 1.

Otras recomendaciones están implícitas en el articulado precedente.

5) Referencias (trabajos científicos, informes de agencias, evitar en lo posible repositorios no referados)

1. WHO. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Interim Guid [Internet]. 2020;(March):1–7. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>
2. Ochoa Sangrador C. Aprender a entender e interpretar las pruebas diagnosticas. Herramientos y Aplicaciones. Curso Actual Pediatría [Internet]. 2015;3.0:255–63. Available from: www.aepap.org
3. World Health Organization. Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19. 2020;(March):6.
4. Patel R, Babady E, Theel E, Storch G, Pinsky B, George K, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 COVID-19. MBio. 2020;11(2):1–5.
5. Pavlides SC, Manager SQ, Assessment T. Covid-19, Prudent use of SARS-CoV-2 antibody testing: Avoiding false assumptions. Covid-19 Ad hoc Pap [Internet]. 2020;1–2. Available from: https://assets.ecri.org/PDF/COVID-19-Resource-Center/COVID-19-Clinical-Care/COVID-Position-Paper_Antibody-Testing-2.pdf
6. NHS. Guidance and standard operating procedure: COVID-19 virus testing in NHS



- laboratories. 2020; Available from: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/guidance-and-sop-covid-19-virus-testing-in-nhs-laboratories-v1.pdf>
7. ecdc. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU / EEA and the UK – eighth update
What is new in this update ? <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-covid-19-pandemic-eighth-update>. 2020;2019(April 8).
8. Knottnerus JA, Muris JW. Assessment of the accuracy of diagnostic tests: The cross-sectional study. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(11):1118–28.
9. Hong KH, Lee SW, Kim TS, Huh HJ, Lee J, Kim SY, et al. Guidelines for Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea. *Ann Lab Med*. 2020;40(5):351–60.
10. Fletcher RH. *Clinical epidemiology : the essentials* . 2nd ed. Fletcher SW, Wagner EH (Edward H, editors. Baltimore: Williams & Wilkins; 1988.
11. Gordis L. *Epidemiology* . Fifth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013.

6) ANEXOS

Se sugiere evaluar la posibilidad de crear un repositorio de documentos científicos, único o distribuido por categorías para todo el GACH.