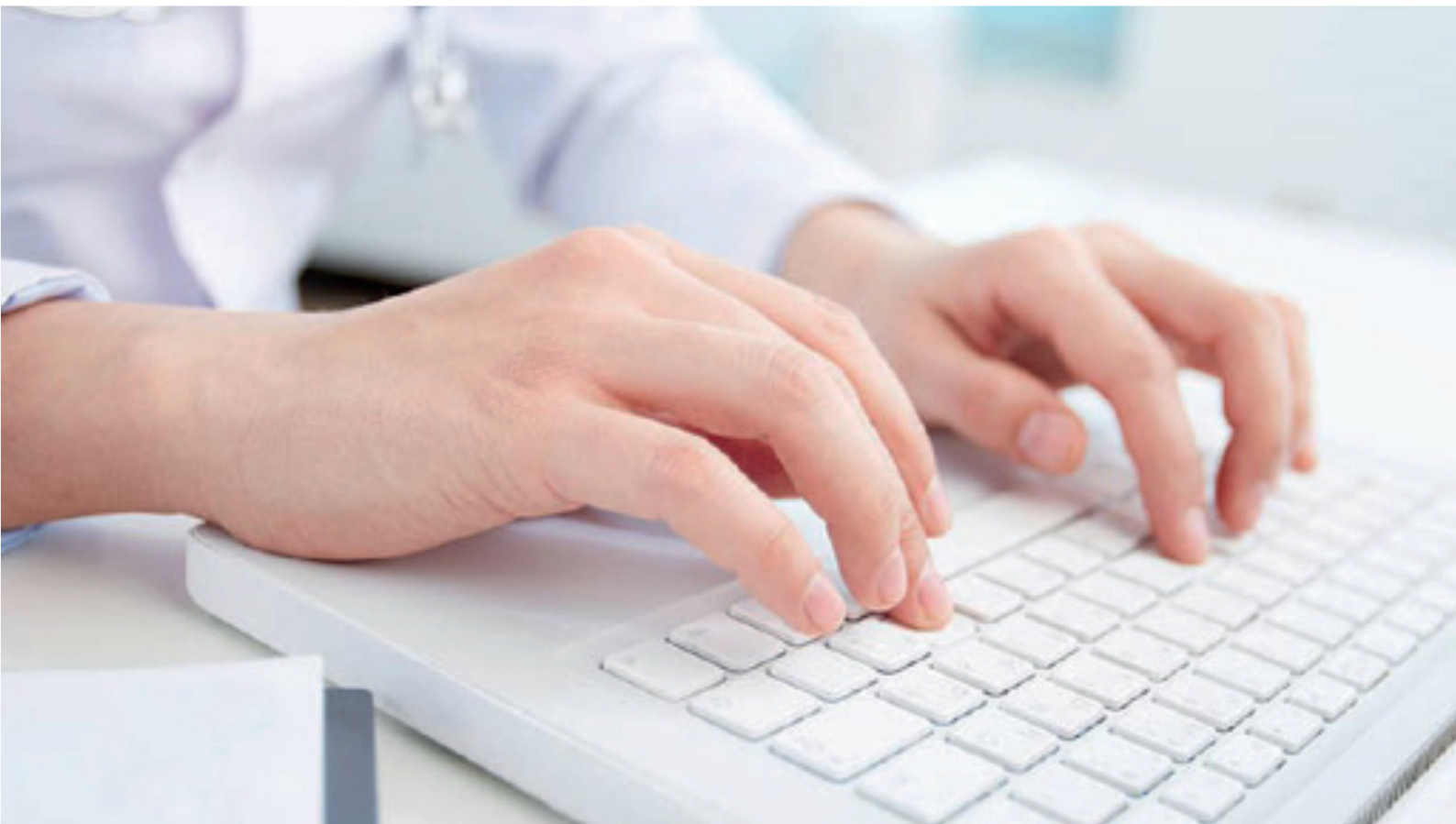
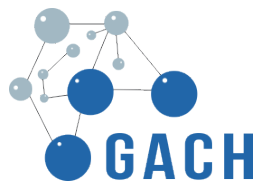


INFORME N° 4

## **ASPECTOS BIOMEDICOS BÁSICOS**





## **Grupo: ASPECTOS BIOMÉDICOS BÁSICOS – INFORME 4**

**Fecha:** 20/06/20

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

**Invitado:**

**Coordinador del equipo:** Barrios E.

El presente informe intenta aproximarse a una respuesta para los puntos 1-4 de las solicitudes recibidas desde los Coordinadores:

1. Cuando llegaríamos a definir que la situación epidemiológica está bajo control.
2. Timing de los test serológicos
3. Test moleculares “rápidos”
4. Contagiosidad de asintomáticos

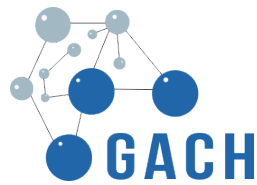
En el punto 1 se incluyen además respuestas concretas a algunos casos particulares en el proceso de reapertura gradual de servicios, entre ellos: ELEPEM, restaurantes y locales de comida, así como la instalación de barreras físicas (mamparas) entre personas o grupos de personas. Para hacer más inmediata la ubicación de las referencias bibliográficas, éstas están especificadas en cada ítem.

### **1. Cuando llegaríamos a definir que la situación epidemiológica está bajo control**

Aspectos generales

Se entiende que la pregunta refiere a esta situación en particular (Covid-19) en Uruguay, en este marco se hacen las siguientes consideraciones.

- El cierre formal de la epidemia a nivel nacional se realizaría al completar dos períodos máximos de incubación sin nuevos casos (es decir 28 días).



- Este cierre implica que el evento se completa como tal para su caracterización y lógicamente no es definitivo en tanto debe esperarse la aparición de nuevos casos. Para que eso no ocurriese debiéramos plantear la erradicación de la enfermedad. Esto no es técnicamente sustentable ni factible a la fecha.

- La definición de “control” del evento es variable, y conceptual, pero en general implica que existe una tendencia sostenida descendente (o por debajo de un umbral definido para el evento en casos en que conocemos la prevalencia previa) o en casos de brotes a fuente común puede considerarse controlado cuando ésta ha sido identificado y eliminada. En relación a la situación de Uruguay específicamente, desde nuestra visión (epidemiología) es un evento controlado. Sería esperable la ocurrencia de brotes o clusters puntuales de magnitud variable (en base a la capacidad de detección oportuna y respuesta), y posiblemente sería sensato proponer el objetivo de mantener al menos una endemia baja (o muy baja) y control precoz de cada brote/cluster identificado, utilizando todas las herramientas de la epidemiología para ello (incluida la información que aporta la epidemiología molecular. Algunas ideas y preguntas en el terreno metodológico sobre las cuales podría trabajarse:

Como paso previo a la definición de control de la situación epidemiológica, y en base a los 4 ejes del seguimiento de la pandemia establecido por el GACH (*progresividad, regulación, monitorización, y base en la evidencia*) debería establecerse un itinerario en base a algunos elementos fundamentales. Básicamente: la definición de la secuencia de etapas o metas, las variables de control, métodos de medida, establecimiento de metas intermedias (umbrales que permitan avance de etapas o fases).

a. **Evidencia internacional.** Evaluación cuidadosa de la experiencia internacional en materia de protocolos, guías y resultados.

b. **Dinámica externa** (fronteras). Evaluación de la evolución de la pandemia en los países vecinos, indicadores epidemiológicos (evolución de R, densidad espacial de contagios, etc.). ¿es posible y conveniente establecer metas intermedias en los valores de estos indicadores? ¿cuáles? La interacción con el grupo de Datos es imprescindible para la definición de estos indicadores, análisis de movilidad, riesgos.



c. **Dinámica interna.** Evaluación de la evolución de la situación interna ante cada etapa de salida. Ya estamos atravesando algunas (construcción, comercio, algunas clases) es necesario realizar una evaluación con criterios bien establecidos. Análisis de la “circulación interna del virus” (¿test serológicos?), resultados de los test aleatorios (¿se pueden conocer?) ¿es posible y conveniente establecer metas intermedias en los valores de estos indicadores? ¿cuáles?

Como marco de referencia para la definición de indicadores puede tomarse el documento de la OPS (1) (ver más adelante) y en un sentido más general el de la Unión Europea (2).

### Consideraciones sobre la reapertura de algunos servicios

En relación a la reapertura gradual de algunos servicios y actividades específicas existe aún gran variabilidad a nivel mundial. Pese a ello, los ámbitos cerrados específicos que albergan poblaciones de alto riesgo son habitualmente las últimas en volver al funcionamiento habitual.

En ese sentido, a nivel regional existen recomendaciones de la OPS (OMS), en la que se establecen cuatro escenarios epidemiológicos posibles en un área geográfica determinada, y para cada uno de ellos se define cuáles serían las posibles medidas(1).

### Esos cuatro escenarios incluyen:

- 1) Ausencia de casos
- 2) Casos esporádicos
- 3) Clusters de casos
- 4) Transmisión comunitaria

En el caso específico de los ELEPEM, así como refugios o prisiones, la recomendación es el mantenimiento de medidas estrictas en los cuatro escenarios (es decir aún en ausencia de casos), en tanto se trata de la situación de mayor riesgo, tanto en términos de transmisión



como de morbi-mortalidad. Esta es una recomendación basada en gestión de riesgos y no es posible de sustentarla con evidencia concreta que demuestre su efectividad.

No obstante, es posible implementar medidas para garantizar algunos puntos esenciales, aún manteniendo las restricciones actuales:

- Considerar aspectos bioéticos y legales de las personas que se encuentran en esas comunidades cerradas por ej. mecanismos y procesos para visitas, o despedida de familiares en pacientes terminales. En estos casos es posible definir procedimientos que minimicen riesgos, respetando el derecho de las personas simultáneamente.
- El balance riesgo/beneficio debe considerar en forma holística la salud del individuo, detectando precozmente signos de alarma en términos de salud mental. Si bien aplica el precepto de la protección comunitaria por encima del individual, esto no puede hacerse a expensas de la vulneración de derechos y principios bioéticos esenciales.
- En estas comunidades la presencia de casos sospechosos debe activar estrategias agresivas de testeo y control, en la población afectada (usuarios/pacientes y funcionarios).

#### a. Reapertura de restaurantes y locales de comida

A la fecha existen recomendaciones vigentes en relación a los principios generales de distanciamiento físico, que aplican a cualquier escenario, incluyendo este tipo de comercios. La implementación de medidas debe ser factible, aceptable y a medida de las necesidades del contexto específico. *Estas consideraciones técnicas no deben reemplazar las normas y regulaciones vigentes sino actuar a modo de complementos de las mismas.*

Si bien no existe evidencia específica para orientar la toma de medidas más específicas, el CDC ha elaborado recomendaciones que se adecuan a las particularidades del rubro, entre las que se encuentran:(3)



- Promoción de conductas que reducen la transmisión:

o Promover conductas adecuadas en el personal en relación a la consulta precoz en caso de síntomas o tras haber estado en contacto con casos de COVID-19 y respetar las pautas de reintegro seguro.

o Higiene de manos y etiqueta respiratoria: educar y contar con los recursos e instalaciones adecuados para el cumplimiento de estas medidas.

o Tapabocas o barbijos de tela: deben ser utilizados por el staff siempre que sea posible y es de particular importancia cuando el mantenimiento de la distancia física no sea posible. No debe utilizarse en menores de 2 años, personas con dificultad para respirar, personas discapacitadas

o aquellas que no puedan retirarlo en caso de necesidad.

o Señalización y mensajería: se aconseja la utilización de cartelera educativa en relación a estas medidas, en forma clara y concisa, en especial en lugares visibles o muy concurridos.

- Mantener ambientes saludables: incluye especificaciones sobre los siguientes puntos:

o Limpieza y desinfección

o Objetos compartidos

o Ventilación

o Modificaciones de la planta física y procedimientos entre los que se encuentran:

- Cambios en la distribución interna de bares y restaurants a fin de que los clientes



permanezcan al menos a 6 pies de distancia (equivale a aproximadamente 2 metros), por ej. anulando asientos o marcando aquellos que no pueden ser utilizados.

- Limitar la capacidad de asientos o sillas
- Ofrecer servicios de tipo “drive-through” o entrega a domicilio. Priorizar el uso de mesas en áreas abiertas o exteriores.
- Desmotivar la espera o aglomeración de clientes en áreas cerradas
- Evitar, dentro de lo posible, opciones de auto-servicio, como buffets o mesas de ensaladas o postres

#### b. Medidas o barreras físicas: incluye algunas de las siguientes

- Instalar barreras físicas, tales como reparticiones o tabiques, en áreas donde no sea posible que los clientes permanezcan al menos a dos metros de distancia entre sí. Este tipo de barreras pueden ser útiles en cocinas de restaurantes o cajas, recepción o áreas de retiro de pedidos donde el mantenimiento de esta distancia es poco factible.

-Incluir guías o señalización, tales como señales en el piso para recordar a clientes y staff que deben respetar la distancia física mínima de 2 metros.

*Nota: consideraciones o análisis específicos merecen las distancias necesarias para el movimiento adecuado de sillas y personas en cada cubículo, teniendo en cuenta casos de personas con limitaciones de movilidad. También debería considerarse el análisis de los flujos de aire en el interior de estos espacios en relación a la circulación general en espacios cerrados, particularmente aquellos con sistemas de ventilación.*



## Referencias

1. PAHO. Considerations on Social Distancing and Travel Related Measures in the context of the response to COVID-19 pandemic. 2020;(March):1–16.
2. European Union. Joint European Roadmap towards lifting COVID-19 containment measures. 2020; (March):1-15
3. CDC. COVID-19. Considerations for Restaurants and Bars [Internet]. Atlanta; 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/organizations/business-employers/bars-restaurants.html>

## 2. Timing de los test serológicos

Los test serológicos se utilizan para determinar la presencia de anticuerpos producidos por el sistema inmune de los individuos infectados previamente con SARS-CoV-2.

Dichas pruebas pueden utilizarse para:

- a) Identificar a individuos que han desarrollado una respuesta inmune contra el SARS-CoV-2. En los países donde se realizaron test serológicos masivos para estimar la seroprevalencia de la infección se ha evidenciado que un gran número de individuos que no habían sido previamente diagnosticados por métodos moleculares, muchos de los cuales fueron asintomáticos, presentaban anticuerpos específicos contra SARS-CoV-2. Esta información puede ser de mucha utilidad para entender en forma retrospectiva la circulación viral en diferentes regiones y/o poblaciones.
- b) Estimar el nivel de inmunidad adquirida y su duración en el tiempo, para ello aún es necesario comprender mejor la respuesta inmunológica desarrollada contra SARS-CoV-2. (1).
- c) Determinar quién puede donar plasma convaleciente para ser utilizado como posible tratamiento para aquellos que están gravemente enfermos por COVID-19.

Para la implementación de la utilización de los test serológicos a gran escala, es necesario





lograr desarrollos validados que demuestren un adecuado desempeño (2) el cual se describe por su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Por otro lado, los mismos deben estar disponibles para poder ser utilizados por los diferentes laboratorios y prestadores de salud en Uruguay. En relación a este punto, es importante destacar que a través de una financiación de ANII se está finalizando el desarrollo y validación de un ELISA para detectar IgG anti-SARS-CoV-2, que será producido enteramente a nivel nacional por un consorcio formado por UdelaR – IP Montevideo - ATGen. Estos test serán validados por el DLSP y registrados en el MSP. A partir del 15 de julio estarán disponibles 50.000 determinaciones para su utilización en nuestro país. A partir de una financiación de FOCEM se podrán producir kits para 200.000 determinaciones suplementarias.

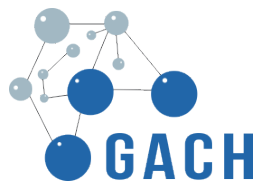
Es necesario también organizar la logística de muestreo que para el caso del ELISA requiere: extracción de sangre, trazabilidad, transporte y realización de las pruebas a nivel de laboratorio (equipos, personal formado, etc.), comunicación de los resultados.

En relación a la pregunta de cuándo y **cómo podemos utilizar los test serológicos podemos definir los siguientes focos prioritarios:**

#### 1) Análisis de poblaciones prioritarias específicas:

a. **Personal de la Salud**, el cual representa un grupo específico de individuos donde se espera encontrar una seroprevalencia superior a la media poblacional. Es importante realizar el seguimiento de la seroprevalencia para este grupo específico en función del tiempo, ya que el nivel de anticuerpos podría indicarnos el grado de inmunidad alcanzada. La implementación de este estudio puede iniciarse una vez estén disponibles los test para su uso (fines de julio), y ya se conformó un grupo de trabajo que presentó un proyecto de investigación en esta temática.

b. **Personal de Servicios Esenciales**, en particular aquellos en situación de alta conectividad con otras personas (super-spreaders): trabajadores en supermercados, transporte público, policías, etc.



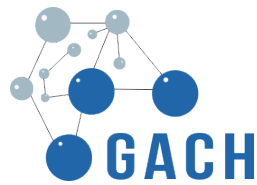
2) Análisis retrospectivo de brotes o clusters desarrollados en Uruguay mediante análisis serológico de estos grupos específicos. En este sentido sería de interés analizar mediante test serológicos:

- a. El brote del Hospital Vilardebó, mediante el estudio del conjunto de pacientes internados y de todo el personal de salud. Ya se conformó un grupo de trabajo que está abordando el estudio en esta institución.
- b. El brote relacionado con el evento social (casamiento).
- c. El brote ocurrido en la ciudad Rivera-Livramento.

3) Estudios de seroprevalencia a escala poblacional y análisis de evolución de la epidemia:

Para poder realizar estimaciones sobre la seroprevalencia a nivel nacional o por regiones geográficas específicas, será necesario diseñar un muestreo aleatorio poblacional. El seguimiento en el tiempo de los datos de seroprevalencia permitirá eventualmente evaluar el grado de inmunidad alcanzado a nivel general y el posible progreso hacia la inmunidad del rebaño. Aún en condiciones de baja prevalencia es de interés conocer una línea de base para futuras comparaciones, por lo cual una vez estén disponibles los test podría iniciarse la implementación de un primer muestreo para realizar la primera estimación de seroprevalencia (segundo semestre de 2020).

En el futuro, la serovigilancia podría proveer información relevante para planificar estrategias de vacunación, evitando vacunar a aquellos que ya tienen buenos niveles de inmunidad. (4)



## Referencias

- 1) OECD. Testing for COVID-19: A way to lift confinement restrictions. 2020;(May):1–21.
- 2) Petherick, A. (2020), "Developing antibody tests for SARS-CoV-2", *The Lancet*, Vol. 395/10230, pp. 1101-1102, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30788-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30788-1).
- 3) Samira Fafi-Kremer , et al. Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France. *MedXriv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.19.20101832>
- 4) Wilson, S. et al. (2012), *The role of seroepidemiology in the comprehensive surveillance of vaccine-preventable diseases*, Canadian Medical Association, <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.110506>.

### **3. Test moleculares rápidos: por qué y en qué situaciones se recomienda realizarlos**

En el marco de la actual emergencia sanitaria global causada por el SARS-CoV-2 una de las principales herramientas disponible es sin lugar a dudas el testeo de personas a partir de hisopados en vías respiratorias altas por medio de técnicas moleculares altamente sensibles y específicas. En este sentido existen alternativas técnicas que permiten acelerar y facilitar un diagnóstico rápido y preciso (1, 2, 3) mediante el uso de muestras de saliva u otros. La obtención rápida de un resultado lleva a la toma de decisiones concretas que tienen como objetivo final evitar la dispersión del virus en la población.

Sin embargo, la mayoría de los resultados de los test moleculares que hoy en día se aplican en Uruguay (en los más de veinte laboratorios disponibles) son informados entre las 24 y 48 horas luego de la toma de la muestra y requieren de equipamiento, protocolos de bioseguridad que solo se pueden realizar en laboratorios con nivel 2 de bioseguridad, lo cual genera una limitante real a la hora de contar con dichas prestaciones tecnológicas.

Existen situaciones puntuales en la cuales es aplicable el testeo rápido de personas mediante sistemas tecnológicos altamente sensibles y específicos que permiten la identificación del



genoma viral sin la necesidad de contar con laboratorios con nivel de bioseguridad 2 (BSL2), si bien cabinas de bioseguridad Clase II Tipo A2 o protectores tipo barrera, son recomendados (4).

Algunos centros asistenciales del país cuentan con dicha tecnología para realizar test moleculares en aproximadamente 45 a 50 minutos por muestra. Si bien el costo de algunos test es relativamente elevado, la toma de decisiones posteriores y sus consecuencias ameritan ampliamente su uso.

**Se recomienda la utilización de dichos test en las siguientes situaciones:**

1) pacientes que ingresan a un centro de salud con síntomas y signos indicativos de estar infectados con SARS-CoV-2, los que por su gravedad ameritan una internación en dicho centro (u otro) en salas preestablecidas y preparadas para pacientes cursando la enfermedad "Covid 19".

El diagnóstico rápido en estas situaciones permite tomar decisiones concretas y activar (o no) protocolos específicos que pueden conllevar a costos y procedimientos innecesarios y viceversa.

2) personal de salud, con síntomas, que estén particularmente expuestos a pacientes internados cursando la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 o que pudieron estar en contacto con personas cuyos test moleculares fueron positivos para dicho virus durante los últimos 15 días. Eventualmente también aplicable a personal de salud, con síntomas y/o nexos epidemiológico constatado, que pudo estar expuesto sin saberlo.

El personal de salud, expuesto y sin síntomas, será testeado por los laboratorios de la red de testeo a nivel nacional.

El diagnóstico rápido, en caso de resultar negativo, evita la cuarentena de personal de salud cuyas funciones son esenciales para el adecuado funcionamiento del centro de salud y viceversa.



3) en pacientes preoperatorios, los cuales normalmente requieren asistencia respiratoria mecánica durante la cirugía, y en los que la extubación puede ser un procedimiento de riesgo en caso de que el paciente sea positivo para SARS-CoV-2, lo que conlleva a la exposición del equipo de cirugía.

4) personas que ingresen al país, con síntomas (pero que no requieren internación), que provengan de zonas donde el virus esté circulando activamente en las poblaciones. En particular aplicable a trabajadores del transporte, construcción u otro ramo de la actividad cuyo ingreso al país se realice por las zonas de fronteras.

Nota: es importante destacar que no todos los centros asistenciales poseen la tecnología para realizar dichos test. Sería muy importante poder tener información oficial sobre la disponibilidad tanto del equipamiento como de los consumibles a nivel país.

La utilización de los test rápidos jamás debe sustituir a los test actualmente realizados en la red de laboratorios a nivel nacional debido a sus costos, por el contrario, dichos estudios son recomendados para situaciones puntuales descritas previamente en el presente informe.

## Referencias

1- Alcoba-Florez J, González-Montelongo R, Íñigo-Campos A, et al. Fast SARS-CoV-2 detection by RT-qPCR in preheated nasopharyngeal swab samples. 2020 May 31. *Int J Infect Dis.* 2020;S1201-9712(20)30406-9. doi:10.1016/j.ijid.2020.05.099

2-To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):565-574. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1

3- Fomsgaard AS, Rosenstjerne MW. An alternative workflow for molecular detection of SARS-CoV-2 - escape from the NA extraction kit-shortage, Copenhagen, Denmark, March 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(14):2000398. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.14.2000398



4- Loeffelholz MJ, Alland D, Butler-Wu SM, et al. Multicenter Evaluation of the Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2 Test. 2020 May 4. J Clin Microbiol. 2020;JCM.00926-20. doi:10.1128/JCM.00926-20

#### 4. Contagiosidad de asintomáticos

##### Infecciones asintomáticas

Recientemente, se ha publicado un preocupante informe sobre la capacidad de los infectados asintomáticos de transmitir el SARS-CoV-2; en su artículo los autores afirman:

*“The viral load detected in nasopharyngeal swabs of asymptomatic carriers is relatively high, with a great potential for transmission. More attention should be paid to the insidious spread of disease and harm contributed by asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. [...] A further epidemiological investigation (28 January to 9 February 2020) was conducted in clinics and communities in Nanjing, Jiangsu Province, China. The survey screened the close contacts of patients with confirmed or suspected infections. The results of nucleic acid screening identified 24 confirmed SARS-CoV-2 carriers without any obvious symptoms. Of these, five patients developed typical symptoms during the subsequent hospitalization, while the other 19 patients remained asymptomatic”* (Tan et al. 2020 y referencias incluidas)(1).

Una revisión que abarca un extenso número de reportes científicos sobre infecciones promovidas por personas presintomáticas o asintomáticas, ha sido recientemente publicada por investigadores del CDC (Furukawa y cols, 2020)(2). Los autores sistematizan su revisión (que abarca artículos publicados entre enero y abril de 2020) en tres clases de evidencias: la obtenida de la epidemiología, de la virología y de la modelización. La evidencia epidemiológica se basa en reportes pequeños brotes con contactos bien establecidos, la evidencia virológica refiere reportes mostrando la detección de cargas virales importantes en personas que aún no habían desarrollado síntomas o que no los desarrollaron después del examen, y la evidencia procedente de la modelización mostraba que según la dinámica poblacional de transmisión de la infección, una fracción importante plausiblemente habría sido contagiada por personas que todavía no habían desarrollado síntomas. Según Furukawa y cols., estos reportes indican



la necesidad de ratificar intervenciones de salud públicas tendientes a prevenir el contagio incluyendo este riesgo de mantenimiento de la epidemia por parte de los casos presintomáticos y asintomáticos, e instan al desarrollo de procedimientos de testeo capaces de detectar esos casos.

Asimismo, se ha hecho público en nuestro país (diario El País, jueves 18 de junio 2020) que hay aprox. 16% de infectados con Covid-19 para los que no se ha identificado un contacto previo. Ante esto, y por el conocimiento incierto que existe al respecto, recomendamos una sostenida actualización de la información internacional y local sobre el problema de la capacidad de transmitir la infección por los portadores asintomáticos.

En suma, ante las evidencias señaladas, sería deseable acentuar la búsqueda de contactos previos, presuntamente sanos, de aquellos infectados sin contactos infecciosos conocidos. Seguramente, los test serológicos suministrarán una valiosa información *a posteriori* sobre este problema, pero con fines de prevención, sería importante detectar infectados sin síntomas que puedan ser eslabones invisibles que expandan las cadenas de contagio (brotes).

## Referencias

- 1.Tai et al. (2020) Transmission and clinical characteristics of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection, *Future Virology*, 10.2217/fvl-2020-0087
- 2.Furukawa, N.W., Brooks, J.T. Sobel, J. (2020) Evidence Supporting Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 While Presymptomatic or Asymptomatic, *Emerging Infectious Diseases* • [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid) • Vol. 26, No. 7, July 2020